

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie •
Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Empfehlungen für die Beurteilung und Befunderstellung in der Schilddrüsenzytologie

O. Koperek, S. Lax, W. Pokieser, K. Kaserer

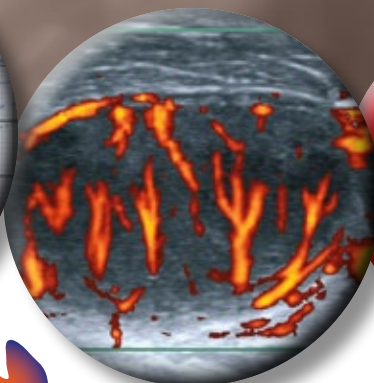
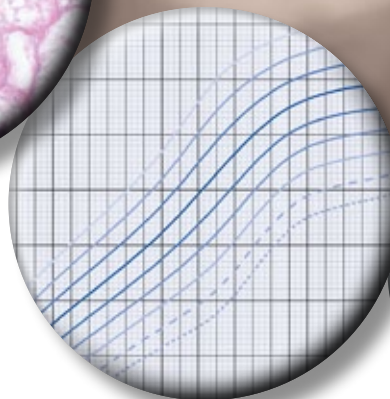
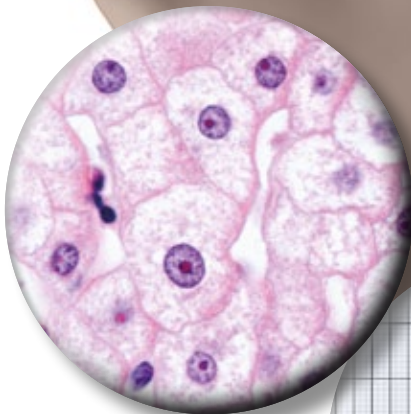
Projektbericht APEDÖ:
Neue Perzentilenkurven Österreichischer Kinder
G. Häusler et. al

RUBRIKEN

Der Schilddrüsenfall: Lymphknoten – Teil 2
S. Meng

Kurzfassung der ESP-Guidelines: Paget's Disease of Bone
P. Mikosch

News-Screen
B. Schmoll-Hauer, A. Kurtaran



Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus
www.kup.at/klinendokrinologie

Offizielles Organ folgender Gesellschaften



ÖSTERREICHISCHE
SCHILDDRÜSENGESELLSCHAFT
AUSTRIAN THYROID ASSOCIATION



Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 082037833 M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

Mit Zuversicht
dem Diabetes
begegnen.



Mein verlässlicher Weggefährte der Insulintherapie!



**Huminsulin® Basal (NPH)
KwikPen™**

Humalog KwikPen™
insulin lispro (rDNA origin) injection

Humalog^{mix}50 KwikPen™
50% insulin lispro (rDNA origin) injection
50% insulin lispro protamine suspension

Humalog^{mix}25 KwikPen™
25% insulin lispro (rDNA origin) injection
75% insulin lispro protamine suspension

Inhalt

Editorial	73
H. Dobnig	
Empfehlungen für die Beurteilung und Befunderstellung in der Schilddrüsenzytologie	74
O. Koperek, S. Lax, W. Pokieser, K. Kaserer	
Projektbericht APEDÖ	
Neue Perzentilenkurven Österreichischer Kinder	78
G. Häusler et. al	
RUBRIKEN	
Der Schilddrüsenfall	
Lymphknoten – Teil 2	80
S. Meng	
Kurzfassung der ESP-Guidelines	
Paget's Disease of Bone	82
P. Mikosch	
News-Screen	85
B. Schmoll-Hauer, A. Kurtaran	
Für Sie gelesen	87
Aktuelles	
Insulintherapie – 360°-Blick auf den Patienten	90
Ch. Woisetschläger	
Pharma-News	94
Buchbesprechung	
Hämatopoetische Stammzellen – Grundlagen und klinische Einsatzgebiete	96
J. Auer	
Hinweise für Autoren	93
Impressum	84

Titelbildnachweise (v. l. n. r.): 1. Jose Luis Calvo/shutterstock.com **2.** G. Häusler, S. 79, Abb.1: Perzentilenkurve der Körpergröße für Burschen und Mädchen. **3.** S. Meng, S. 80, Abb.2: Pathologische Gefäßarchitektur. **4.** Sviatlana Sheina/shutterstock.com

Herausgeber/Chefredaktion:

H. Dobnig, Graz
A. Luger, Wien

Wissenschaftlicher Beirat:

M. Eisenmenger, Bruck/Leitha
C. Fürnsinn, Wien
A. Giuliani, Sterzing
K. Kapelari, Innsbruck

P. Pietschmann, Wien
S. Pilz, Graz
C. Scheuba, Wien
S. Schwarz, Innsbruck

M. Weissel, Wien
S. Wolfsberger, Wien

NEU
bei Akromegalie
Signifor® 40 mg / 60 mg
alle 28 Tage!

Akromegalie

Signifor® wirksamer* an der Ursache

- IGF-1 Normalisierung
- GH <2,5µg/L
- Tumolvolumenreduktion
- Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität

* Gadelha MR et al., Lancet Diabetes Endocrinol. 2014, 2 (11) :875-884

Editorial

Sehr geehrte Leserinnen und Leser,

die beiden ersten Artikel belegen bereits eindrücklich, warum eine nationale, interdisziplinäre, endokrinologisch orientierte Fachzeitschrift sinnvoll ist. Sie ermöglicht so eine effiziente Verbreitung neuer diagnostischer Normen und Aspekte auf wichtigen klinischen Gebieten:

Die Terminologie der Schilddrüsen-zytologischen Befunde in Österreich war über viele Jahre nicht einheitlich – zwar wurde mehrheitlich die ABC0-, aber mitunter auch die PAP-Klassifikation, bzw. „Freitext“ verwendet. Als jemand, der in der Praxis viele Schilddrüsenpunktionen durchführt, freue ich mich, dass es nun unter der Federführung von **PD Dr. Oskar Koperek** gelungen ist, ein von den involvierten wissenschaftlichen Fachgesellschaften abgestimmtes Papier in diesem Journal zu veröffentlichen, welches uns die derzeit am besten entwickelte sogenannte „Bethesda-Klassifikation“ näher bringt. Es bleibt zu wünschen, dass diese Empfehlungen in Österreich Fuß fassen und nun auch wir langsam in das weltweit schon verbreitete Bethesda-Klassifikationssystem hinübergelangen, das uns außerdem einen direkteren Vergleich mit der internationalen Literatur ermöglichen wird.

Auch die Arbeitsgruppe „Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie“ hat sich in dieser Ausgabe einem wichtigen diagnostischen Aspekt in der Abklärung von Kinder- und Jugendkrankungen gewidmet und präsentiert hier – verfasst von Frau **Prof. Dr. Gabriele Häusler** – die Ergebnisse einer sehr umfangreichen anthropometrischen Erhebung österreichischer Mädchen und Buben. Damit diese Normdaten zukünftig von möglichst Vielen verwendet werden, liegen sie diesem Heft auch separat als Beilage bei.

In der Reihe „Der Schilddrüsenfall“ stellt Herr **Dr. Stefan Meng** mit sehr anschaulichen Bildern Beispiele von Lymphknotenpathologien dar und präsentiert damit dankenswerterweise weniger häufig behandelte Themen der Hals-Ultraschalldiagnostik.

Die regelmäßige Veröffentlichung von Guidelines der American Endocrine Society gibt uns die Möglichkeit, auch national bei vielen dieser Themen „up to date“ zu bleiben. Solche Leitlinien gibt es nicht nur für relativ häufige, sondern eben auch für seltener auftretende Krankheitsentitäten, wie dieses Mal dem Morbus Paget. Herr **Prof. Dr. Peter Mikosch** war so freundlich, die wesentlichsten Aussagen für uns herauszudestillieren und in ein gut lesbares Format zu bringen. *Im August habe ich erfahren, dass Kollege Mikosch ab September das Primariat der Internen Abteilung des KH Oberpuldendorf leiten wird – ich möchte auf diesem Wege einem alten osteologischen Wegbegleiter alles Gute für diese neue Herausforderung wünschen!*

Wieder dürfen wir uns auch bei Frau **Dr. Brigitta Schmoll-Hauer** wie Herrn **Prof. Dr. Armin Kurtaran** für die Auswahl und Analyse von zwei äußerst relevanten Kapiteln der

aktuellen Schilddrüsenliteratur bedanken! Es geht hierbei um die Interaktion häufig verschriebener Medikamente mit Schilddrüsenhormonen, sowie um die Fragestellung, ob durch den Einsatz von Elastographie in der Abklärung von Schilddrüsenknoten die Notwendigkeit einer Feinnadelpunktion entfallen kann.

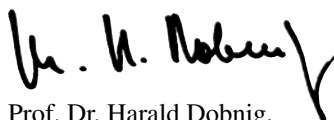
Abschließend bleibt mir noch darüber zu informieren, dass ich mit Ende dieses Jahres als Herausgeber des *Journals für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel* zurücktreten werde. Prof. Dr. Luger, ebenfalls Herausgeber, wird Ihnen in seiner Funktion erhalten bleiben. Ich darf etwas persönlich werden und anmerken, dass es sich fachlicherseits um eines der längeren (und schöneren!) Projekte meines beruflichen Lebens gehandelt hat. In Retrospektive ist der Gedanke, dass ich bei diesem Projekt von seiner Planung vor 8 Jahren, über die Taufe vor nunmehr 7 Jahren bis heute dabei sein durfte, besonders schön und letztlich erfüllend. Über all die Jahre hinweg schwang ich persönlich und fachlich mit Kollegen Luger im gleichen „Endo-Orbit“ und es war mir eine Freude mit ihm zusammenzuarbeiten. Selten im Leben hat sich für mich eine Kooperation als so reibungslos und kongenial erwiesen – *Vielen Dank, Toni!!* Ein herzliches Dankeschön geht auch an den Verlag und seine Mitarbeiter für die von Anfang an so unterstützte Vision eines Themenheftes mit Fokus auf „Endokrinologie“ und „Interdisziplinarität“ sowie für eine äußerst „geschmeidige“ Zusammenarbeit.

Ich bin meinem alten Freund und Kollegen von der Grazer Medizinischen Klinik, Herrn **Prim. Univ.-Doz. Dr. Vinzenz Stepan**, überaus dankbar, dass er spontan und äußerst positiv auf meine Anfrage, diese Funktion zu übernehmen, reagiert hat. Bei ihm weiß ich diese Aufgabe in den allerbesten Händen. Nicht nur war er Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel, er ist sozusagen auch Teil des genialen Gründertrios, welches seit nunmehr 5 Jahren – äußerst erfolgreich – den Klinischen Endokrinologie-Intensivkurs in Senggau abhält. Er ist also wahrlich ein berufener und erfahrener Endokrinologe!

Ich wünsche Prof. Luger, wie auch meinem Nachfolger, dem Verlagsteam und Ihnen, liebe Leserinnen und Leser, viele spannende und lehrreiche weitere Ausgaben dieses Journals. Ich darf mich zukünftig wieder einmal – dann vielleicht als Autor eines Artikels – bei Ihnen melden.

Mit besten Grüßen,

Ihr



Prof. Dr. Harald Dobnig,
Herausgeber



Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig

Empfehlungen für die Beurteilung und Befunderstellung in der Schilddrüsenzytologie

O. Koperek¹, S. Lax³, W. Pokieser⁴, K. Kaserer²

Kurzfassung: Die Befundung der Schilddrüsenzytologie wird in Österreich uneinheitlich durchgeführt. Neben nationaler und internationaler Klassifikationen werden Freitext-Diagnosen und die PAP-Klassifikation verwendet. Im Sinne der besseren nationalen wie internationalen Verständlichkeit bzw. Vergleichbarkeit ist eine einheitliche Diagnoseordnung anzustreben. Als Grundlage bietet sich hier sowohl das national weit verbreitete Klassifikationsschema der ABC0-Klassifikation der Österreichischen Gesellschaft für Zytologie (ÖGZ) bzw. Österreichischen Gesellschaft für Pathologie (ÖGPath/IAP Austria), als auch die international am häufigsten verwendete Schilddrüsenklassifikation nach Bethesda an. In den hier beschriebenen Empfehlungen wird auf die nationalen Gegebenheiten eingegangen und ein Klassifikationschema basierend auf der ABC0-Klassifikation der ÖGZ bzw. ÖGPath/IAP Austria vorgestellt. Neben den Kriterien 0 (nicht beurteilbar), A

(benigne) und C (maligne) wurde hier die Kategorie B in drei Subkategorien (B0 – Atypie unklarer Signifikanz/Follikuläre Läsion unklarer Signifikanz – AUS/FLUS, B1 – (oxyphile) follikuläre Neoplasie, B2 – Malignitätsverdacht) unterteilt und somit auch die Bethesda-Klassifikation abgebildet.

Schlüsselwörter: Schilddrüse, Zytologie, Klassifikation

Abstract: Classification in thyroid fine-needle aspiration. In Austria reporting of thyroid fine needle aspiration biopsies is performed heterogeneously. Beside national and international classifications schemata free text diagnosis without classification as well as the PAP classification are used. In terms of better national but also international comprehensibility and comparability a standardised classification system should be strived. The national ABC0classification system

of the Österreichischen Gesellschaft für Zytologie (ÖGZ) and Österreichischen Gesellschaft für Pathologie (ÖGPath/IAP Austria) as well as the international commonly used classification of the Bethesda may serve as a basis for a unified classification. In the following recommendation national circumstances are considered and a classification schema based on the national ABC0 classification of the ÖGZ and ÖGPath/IAP Austria is presented. Beside the categories 0 (nondiagnostic), A (benign) and C (malignant) the category B was split into three subcategories, namely B0 (Atypia of undetermined significance / follicular lesion of undetermined significance – AUS/FLUS), B1 (follicular neoplasm) and B2 (suspicious for malignancy), and thus the Bethesda classification reproduced. **J Klin Endokrinol Stoffw 2015; 8 (3): 74–7.**

Keywords: Thyroid, cytology, classification

■ Einleitung

Die Befundung der Schilddrüsenzytologie wird in Österreich derzeit uneinheitlich durchgeführt. Neben der traditionellen reinen Textdiagnose haben sich aufgrund der klinischen Anforderungen verschiedene Ansätze von klassifizierten Befunden entwickelt.

Der Vorteil von Klassifikationen liegt vor allem darin, dass sich weitere diagnostisch-therapeutische Algorithmen ableiten lassen. Weiters wird durch die Einteilung in Diagnoseklassen die Verständlichkeit, Vergleichbarkeit, statistische Auswertung und damit Qualitätssicherung ermöglicht. Auch wenn sich lokale Klassifikationen oft gut bewährt haben [1], so ist im Sinne der nationalen und auch internationalen Verständlichkeit bzw. Vergleichbarkeit eine einheitliche und international etablierte Diagnoseordnung anzustreben [2].

In Österreich sind derzeit neben den Freitextdiagnosen unter anderem die PAP-Klassifikation, die adaptierte primär statisch orientierte ABC0-Klassifikation der ÖGZ und ÖGPath/IAP Austria und die Bethesda-Klassifikation in Verwendung.

Eine Freitextdiagnose sollte grundsätzlich neben Klassifikationen in jedem zytologischen Befund aufscheinen, um eine inhaltliche Zuordnung des Zellbilds zu dokumentieren (z. B. Art des benignen Zellbilds). Die PAP-Klassifikation, die ja ursprünglich für die Portiozytologie entwickelt wurde, ist hinge-

Tabelle 1: Bewertungsgruppen nach ÖGZ/ÖGPath für die sogenannte Zytologie (ausgenommen Zervixzytologie)

Gruppe 0	nicht beurteilbar
Gruppe A	kein Anhaltspunkt für Malignität
Gruppe B	auffällig, unklare Dignität
Gruppe C	malignitätsverdächtig, maligne

gen unter anderem aufgrund möglicher begrifflicher Verwirrung und fehlender Etablierung abzulehnen.

Die ABC0-Klassifikation [3, 4] (siehe Tabelle 1) wird in Österreich an zahlreichen großen Zentren angewendet und hat sich dort in der Kommunikation zwischen Zytologen, Nuklearmedizinern, Endokrinologen und Chirurgen gut bewährt [1]. Die Verwendung der Gruppe C ist dabei zum Teil uneinheitlich. Malignitätsverdächtige Befunde werden teilweise in die Gruppe C, teilweise in die Gruppe B eingestuft. Außerdem erfolgt an einem Teil der Zentren eine Unterteilung der Gruppe B in B1 (follikuläre Neoplasie) und B2 (Verdacht auf nicht-follikuläres Karzinom).

■ Die Bethesda-Klassifikation für Schilddrüsenzytologie

Die Bethesda-Klassifikation [5] (siehe Tabelle 2) ist die jüngste und am besten definierte und ausschließlich für die Schilddrüse entwickelte Klassifikation. Sie ist mit Zahlen unterlegt und es gibt für jede Befundklasse eine genaue morphologische Definition. Sie entspricht somit am besten den Anforderungen einer „evidence-based medicine“ und ermöglicht aufgrund der internationalen Verbreitung nicht zuletzt auch einen über Österreich hinausgehenden Vergleich und damit auch die Publizierbarkeit zytologischer Untersuchungen. Die Bethesda-Klassifikation bietet außerdem zu jeder Dignitätskategorie

Aus dem ¹Klinischen Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien, ²Labor Kaserer, Salzer & Beer OG, Wien, ³Institut für Pathologie des LKH Graz Süd-West, ⁴Institut für Pathologie des Wilhelminenspitals Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Oskar Koperek, Klinisches Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien, Österreich; Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien, E-mail: oskar.koperek@meduniwien.ac.at

einen Vorschlag für das weitere klinische Vorgehen (siehe Tabelle 3).

Repräsentativität

In der Beurteilung der sogenannten Extragenitalzytologie in Österreich wird im allgemeinen zusätzlich zur Klassifizierung der Dignität in die Gruppen ABC eine Beurteilung der Repräsentativität durchgeführt. Die Repräsentativität wird mittels Text als (1) repräsentativ, (2) eingeschränkt repräsentativ und (3) nicht repräsentativ angegeben [3, 4]. Um eine Übereinstimmung mit der Beurteilung der Repräsentativität in der Bethesda-Klassifikation zu erreichen, werden mit Ausnahme der Zyste deren Kriterien übernommen.

Beurteilung von Zysteninhalt

Die Bethesda-Klassifikation beurteilt Zysteninhalte ohne ausreichende Thyreozytenverbände oder Kolloid als „Nondiagnostic/Unsatisfactory“, da vom Zellbild alleine nicht mit Sicherheit ein Karzinom ausgeschlossen werden kann [5]. Die Karzinomwahrscheinlichkeit hängt dabei von verschiedenen klinischen Gegebenheiten ab (z. B. einfache vs. komplexe Zyste, Zysten > 3 cm, wiederkehrende Zyste) [6]. Da im Falle einer einfachen Zyste die Wahrscheinlichkeit eines Karzinoms sehr gering ist und der Kliniker in einem solchen Fall nicht mehr Material gewinnen kann, ist diese kategorische Zuordnung zu „nicht beurteilbar“ in diesem Fall doch zu hinterfragen. Um die Begriffe „nicht-diagnostisch/unbefriedigend“ oder „eingeschränkt diagnostisch“ zu vermeiden, erscheint uns die Verwendung des Begriffs „Zysteninhalt ohne spezifisches thyroidales Zellmaterial“ in Kombination mit der Kategorie A nach der ABC-Klassifikation empfehlenswert, insbesondere wenn die Repräsentativität durch korrekte klinische Angabe oder morphologische Kriterien wie Zystenwandepithelien oder Thyreomakrophagen gewährleistet ist [7]. Es sollte bekannt sein, dass ein geringes Malignitätsrisiko besteht (als einziges Malignom kommt ein zystisches papilläres Karzinom in Frage), optional kann in einem Kommentar darauf hingewiesen werden [5].

Atypie unklarer Signifikanz/Bedeutung oder follikuläre Läsion unklarer Signifikanz/Bedeutung (AUS/FLUS)

Die Bethesda-Klassifikation beruht prinzipiell auf bekannten Zellbildern [8, 9], wobei dem Bild der follikulären Neoplasie eine eigene Kategorie zugeordnet wird. Die Gruppe der AUS/FLUS („Atypia of uncertain significance/Follicular le-

sion of uncertain significance“) stellt eine neue heterogene Gruppe dar. In dieser werden Zellbilder zusammengefasst, die häufig mit eingeschränkter Beurteilbarkeit einhergehen bzw. mit Auffälligkeiten, die einen benignen Befund nicht zulassen, aber für einen eindeutigen Verdachtsbefund nicht ausreichen. Diese AUS/FLUS-Gruppe wird sehr kontroversiell diskutiert [10–14], wobei vor allem eine erhöhte falsch-negative Rate bei Vermeidung dieser Gruppe [10] für ihre Verwendung spricht.

Um eine zu häufige Verwendung (Gefahr eines sogenannten „waste-baskets“) zu vermeiden, hat die Bethesda-Klassifikation für diese Kategorie eine Häufigkeitsobergrenze von 7 % aller Punktrate vorgesehen [15]. Einen Nachteil stellt die hohe

Tabelle 2: Diagnosekategorien des Bethesda-Systems für Schilddrüsenzytologie (mod. nach [20])

Kein diagnostisches oder ungenügendes Material

Zysteninhalt: ausschließlich Zystenflüssigkeit („cyst fluid only“)
Azelluläre Präparate
Andere (Blutüberlagerung, Gerinnungsartefakte etc.)

Benigne

Vereinbar mit benignen follikulären Knoten (einschließlich adenomatöse Knoten, kolloidreichen Knoten etc.)
Vereinbar mit lymphozytärer (Hashimoto-) Thyroiditis im entsprechenden klinischen Kontext
Vereinbar mit subakuter granulomatöser Thyroiditis
Andere

Atypie unklarer Signifikanz (AUS) oder follikuläre Läsion unklarer Signifikanz (FLUS)

Follikuläre Neoplasie oder Verdacht auf follikuläre Neoplasie
Ein oxyphiler Zelltyp soll speziell angegeben werden.

Verdacht auf Malignität

V.a. papilläres Karzinom
V.a. medulläres Karzinom
V.a. Metastasen
V.a. Lymphom
Andere

Maligne

Papilläres Karzinom
Medulläres Karzinom
Wenig (niedrig) differenziertes Karzinom
Undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom
Plattenepithelkarzinom
Metastasen
Non-Hodgkin-Lymphom
Andere

Tabelle 3: Malignitätsrisiko und empfohlenes klinisches Vorgehen laut Bethesda-Klassifikation (mod. nach [20])

Diagnosekategorien	Malignitätsrisiko (%)	Übliches klinisches Vorgehen [†]
Nicht-diagnostisch oder ungenügend	1–4	Wiederholung der FNA, ultraschallgezielt
Benigne	0–3	Klinisches Follow up
Atypie unklarer Signifikanz (AUS) oder Follikuläre Läsion unklarer Signifikanz (FLUS)	~5–15 [‡]	Wiederholung der FNA
Follikuläre Neoplasie oder Verdacht auf follikuläre Neoplasie	15–30	Chirurgische Lobektomie
Verdacht auf Malignität	60–75	Komplette Thyroidektomie oder Lobektomie [§]
Maligne	97–99	Komplette Thyroidektomie [§]

FNA: Feinnadelaspiration; [†]: Tatsächliches Vorgehen hängt auch von anderen Faktoren ab (z. B. Klinik, Ultraschall...); [‡]: Abschätzung extrapoliert aus zytopathologischen Daten mit „wiederholten Atypien“; [§]: Im Falle von „Verdacht auf Malignität“ oder „Maligne“ mit Interpretation eher hindeutend auf eine Metastase als einen Primärtumor ist möglicherweise kein chirurgisches Vorgehen indiziert.

Tabelle 4: Vergleich zwischen dem ABC0-System und der Bethesda-Klassifikation

Dignitäts- bzw. Repräsentativitätsgruppen nach ÖGZ/ÖGPath		Bethesda-Klassifikation (modifiziert)	
0	nicht beurteilbar	0	nicht diagnostisch/nicht aussagekräftig
A	Benigne (kein Anhaltspunkt für Malignität)	A	Benigne Zysteninhalt (Repräsentativität abhängig von der Klinik)*
B	Auffällig, unklare Dignität, bzw. malignitätsverdächtig	B0**	Atypie unklarer Signifikanz (Bedeutung) (AUS) Follikuläre Läsion unklarer Signifikanz (Bedeutung) (FLUS)
		B1**	Follikuläre Neoplasie/ Verdacht auf follikuläre Neoplasie
		B2**	Verdacht auf Malignität **
C	Maligne	C***	Maligne

* Zysteninhalt wird in der Bethesda-Klassifikation in der Gruppe 0 angeführt, hier in der Gruppe A. Beispiel: Bei klinischer Angabe einer eingebluteten, einfachen Zyste mit Hämosiderin-speichernden Thyreomakrophagen ist diese auch ohne Thyreozyten als repräsentativ anzusehen.

**Eine Trennung in die Untergruppen B0, B1 und B2 ist empfehlenswert. Eine weitere Abklärung ist indiziert, je nach Gruppe und klinischem Bild (einschliesslich der bildgebenden Verfahren) in Form einer Rebiopsie (B0) oder einer histologischen Abklärung (B1 bzw. B2). In die Gruppe Verdacht auf Malignität (B2) fällt im speziellen der Verdacht auf ein nicht-follikuläres Karzinom.

*** Der Diagnose „Malignität“ sollte, soweit zytomorphologisch möglich, eine genaue Typisierung beigefügt sein. Eine weitere Abklärung in Abhängigkeit der klinischen Gesamtsituation ist jedenfalls indiziert.

Interobservervariation dar [13, 16, 17]. Um eine höhere Übereinstimmung zwischen den Befundern zu erreichen, wurden im 2010 publizierten Buch zur Bethesda-Klassifikation zahlreiche Szenarien beschrieben, die unter diese Kategorie fallen [15]. Die Befunder-Konkordanz und auch die Treffsicherheit können durch Anstreben eines gemeinsamen Gruppenkonsenses erhöht werden [18].

Das empfohlene Vorgehen ist die Repunktion nach ca. 3 Monaten, wobei mehrere Arbeiten eine bessere Einordnung in eine andere Kategorie wie auch eine Erhöhung der Malignitätsraten nach Repunktion fanden, sodaß dieses Vorgehen richtig erscheint [12]. Das weitere Vorgehen (operative Abklärung oder Repunktion) sollte zwischen Klinikern und Zytopathologen besprochen werden [19].

■ Befundung in der Praxis

Um gut etablierte Kommunikationsschemen nicht zu gefährden und andererseits internationale Vergleichbarkeit zu erreichen, empfehlen die Österreichische Gesellschaft für Pathologie und die Österreichische Gesellschaft für Zytologie die folgende einheitliche Befundung von Schilddrüsenpunktaten:

1. Beschreibung des Zellbilds
2. Diagnose
3. Klassifikation nach ABC und Einstufung der Repräsentativität
4. Klassifikation nach Bethesda

Die klinischen Angaben auf der Zuweisung sollten die Lokalisation des punktierten Knoten innerhalb der Schilddrüse und Ergebnisse der Sonographie und der Szintigraphie enthalten. Diese Daten werden idealerweise in den Befund übernommen.

Die Tabelle 4 versucht, das ABC0-System mit der Bethesda-Klassifikation zu korrelieren. In der Diagnostik ist die Unterscheidung eines Verdachtsbefundes von einem definitiven malignen Befund von klinischer Konsequenz, mit unterschiedli-

chen Vorgehensweisen. Deswegen ist die Dignitätsgruppe C in der Schilddrüsenzytologie malignen Zellbildern vorbehalten.

Literatur:

1. Asari R, Niederle BE, Scheuba C, Riss P, Koperek O, Kaserer K, Niederle B. Indeterminate thyroid nodules: a challenge for the surgical strategy. *Surgery* 2010; 148: 516–25.
2. Kocjan G, Cochand-Priollet B, de Agustin PP, Bourgain C, Chandra A, Daneshbod Y, Deery A, Duskova J, Ersoz C, Fadda G, Fassina A, Firat P, Jimenez-Ayala B, Karakitsos P, Koperek O, Matesa N, Poller D, Thienpont L, Ryska A, Schenck U, Sauer T, Schmitt F, Tani E, Toivonen T, Totsch M, Troncone G, Vass L, Vielh P. Diagnostic terminology for reporting thyroid fine needle aspiration cytology: European Federation of Cytology Societies thyroid working party symposium, Lisbon 2009. *Cytology* 2010; 21: 86–92.
3. Schilddrüsenzytologie. In: Bundesministerium für Gesundheit, editor. <https://www.gesundheit.gv.at/Portal.Node/ghp/public/content/labor/referenzwerte/labor-schilddruesenzytologie.html>. Wien: Öffentliches Gesundheitsportal Österreich; 2012.
4. Regittinig P, Dinges HP. Bericht des Komitees für Qualitätssicherung über die Ergebnisse der freiwilligen Selbstkontrolle. Erhebungsjahr 2006 In: Österreichische Gesellschaft für Zytologie (ÖGZ). <http://www.cytology.at/pdf/QSbericht2006.pdf>. Graz 2008
5. Ali ZA, Cibas ES. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Springer New York, 2010.
6. The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice. Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for the examination of fine-needle aspiration specimens from thyroid nodules. *Diagnostic Cytopathology* 1996; 15: 84–9.
7. Jaragh M, Carydis VB, MacMillan C, Freeman J, Colgan TJ. Predictors of malignancy in thyroid fine-needle aspirates “cyst fluid only” cases: can potential clues of malignancy be identified? *Cancer* 2009; 117: 305–10.
8. Droese M. Punktionszytologie der Schilddrüse: Atlas und Handbuch. Aspiration cytology of the thyroid. Schattauer; Stuttgart, 1995.
9. Schaffer R, Schmid KW, Totsch M. [Bethesda classification of fine needle punctures of the thyroid. Much ado about nothing really new?]. *Der Pathologe* 2012; 33: 324–30.
10. Shi Y, Ding X, Klein M, Sugrue C, Matano S, Edelman M, Wasserman P. Thyroid fine-needle aspiration with atypia of undetermined significance: a necessary or optional category? *Cancer* 2009; 117: 298–304.
11. Singh RS, Wang HH. Eliminating the “Atypia of Undetermined Significance/Follicular Lesion of Undetermined Significance” category from the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2011; 136: 896–902.
12. Kholova I, Ludvikova M. Thyroid atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance: an indispensable bethesda 2010 diagnostic category or waste garbage? *Acta Cytologica* 2014; 58: 319–29.
13. Walts AE, Bose S, Fan X, Frishberg D, Scharre K, de Peralta-Venturina M, Zhai J, Marchevsky AM. A simplified Bethesda System for reporting thyroid cytopathology using only four categories improves intra- and inter-observer diagnostic agreement and provides non-overlapping estimates of malignancy risks. *Diagnostic Cytopathology* 2012; 40 (Suppl 1): E62–8.
14. Wong LQ, LiVolsi VA, Baloch ZW. Diagnosis of atypia/follicular lesion of undetermined significance: An institutional experience. *Cyto Journal* 2014; 11: 23.
15. Ali SZ, Cibas ES. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: definitions, criteria, and explanatory notes. Springer, New York, 2010; p. 171.
16. Kocjan G, Chandra A, Cross PA, Giles T, Johnson SJ, Stephenson TJ, Roughton M, Poller DN. The interobserver reproducibility of thyroid fine-needle aspiration using the UK Royal College of Pathologists’ classification system. *Am J Clin Pathol* 2011; 135: 852–9.
17. Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Totsch M, Vielh P. The Bethesda terminology for reporting thyroid cytopathology: from theory to practice in Europe. *Acta Cytologica* 2011; 55: 507–11.
18. Jing X, Knoepf SM, Roh MH, Hookim K, Placido J, Davenport R, Rasche R, Michael

CW. Group consensus review minimizes the diagnosis of "follicular lesion of undetermined significance" and improves cytohistologic concordance. *Diagnostic Cytopathology* 2012; 40: 1037–42.

19. Dincer N, Balci S, Yazgan A, Guney G, Ersoy R, Cakir B, Guler G. Follow-up of atypia and follicular lesions of undetermined significance in thyroid fine needle aspiration cytology. *Cytopathology* 2013; 24: 385–90.

20. Cibas ES, Li SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathology* 2009; 132: 658–65.

PD Dr. Oskar Koperek

1973 in Wien geboren. Von 1992–1994, Studium der Biologie, 1994–1999 Medizinstudium an der Universität Wien mit Promotion im Mai 1999. 2002–2007 Ausbildung zum Facharzt für Pathologie am Klinischen Institut für Pathologie an der Medizinischen Universität Wien (MUW). Seit November 2007 Facharzt für Pathologie und seit 1. Juli 2011 Zusatzausbildung „Zytodiagnostik“. Habilitation am 2. November 2011. Mehrere Auszeichnungen und Preise, sowie Reviewtätigkeiten. PD Dr. Koperek ist verheiratet und hat drei Kinder.



Foto: meduniwien\Matern

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 72

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS Signifor 20 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension Signifor 40 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension Signifor 60 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Eine Durchstechflasche enthält 20 mg/40 mg/60 mg/ Pasireotid (als Pasireotidemonat) **Liste der sonstigen Bestandteile:** Pulver: Polyglactin (50 60:40 50), Polyglactin (50:50) **Lösungsmittel:** Carmellose Natrium, Mannitol, Poloxamer (188), Wasser für Injektionszwecke **DARREICHUNGSFORM** Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension. Pulver: Leicht gelbliches bis gelbliches Pulver. Lösungsmittel: Klare, farblose bis leicht gelbe oder leicht braune Lösung. **KLINISCHE ANGABEN: Anwendungsgebiete** Signifor ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Akromegalie, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder nicht kurativ war und die unter der Behandlung mit einem anderen Somatostatin Analogon unzureichend kontrolliert sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child Pugh C). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga, Somatostatin und Analoga, ATC Code: H01CB05 **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Europharm Limited Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Vereinigtes Königreich **ABGABE:** NR, apothekenpflichtig **Stand der Information:** März 2015

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Humalog 100 E/ml, Injektionslösung in Durchstechflasche [Patrone/ KwikPen]. Humalog (Mix25) (Mix50) 100 E/ml, Injektionssuspension in [Patrone/ KwikPen]. **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** 2.1 Allgemeine Beschreibung: Humalog (Mix25) (Mix50) ist eine sterile, klare, farblose, wässrige Lösung (weiße, sterile Suspension) (weiße, sterile Suspension). 2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml enthält 100U (äquivalent zu 3,5 mg) Insulin lispro (über rekombinante DNA hergestellt aus E. coli). Jedes Behältnis enthält 10 ml äquivalent zu 1000U Insulin lispro. (Jedes Behältnis enthält 3 ml äquivalent zu 300U Insulin lispro.) (Humalog Mix25 besteht zu 25% aus einer Insulin lispro Lösung und zu 75% aus einer Insulin lispro Protaminsuspension.) (Humalog Mix50 besteht zu 50% aus einer Insulin lispro Lösung und zu 50% aus einer Insulin lispro Protaminsuspension.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen. Humalog ist ebenfalls angezeigt bei der Ersteinstellung des Diabetes mellitus. Humalog (Mix25) (Mix50) ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Humalog: Humaninsulin-Analogen mit raschem Wirkungseintritt, ATC Code A10A B04. Humalog (Mix25) (Mix50) ist eine vorgefertigte Suspension aus Insulin lispro (rasch wirkendes Humaninsulin Analogon) und Insulin lispro Protamin Suspension (intermediär wirkendes Humaninsulin Analogon). ATC Code: A10A D04. **4.3 Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Insulin lispro oder einen sonstigen Bestandteil. Hypoglykämie. **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:** Humalog: m-Cresol (3,15 mg/ml), Glycerol, Natriummonohydrogenphosphat 7 H₂O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Salzsäure und Natriumhydroxid können für die Einstellung des pH auf 7,0 bis 7,8 eingesetzt werden. Humalog (Mix25) (Mix50): Protaminsulfat, m-Cresol ([1,76 mg/ml]), ([2,20 mg/ml]), Phenol ([0,80 mg/ml]), ([1,00 mg/ml]), Glycerol, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Salzsäure und Natriumhydroxid können für die Einstellung des pH auf 7,0 bis 7,8 eingesetzt werden. **7. INHABER DER ZULASSUNG:** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Niederlande. Rezept-, apothekenpflichtig. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen. **Stand:** April 2011

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: HUMINSULIN® „Lilly“ Normal 100 I.E./ml - Durchstechflaschen (Patrone / KwikPen), HUMINSULIN® „Lilly“ Basal 100 I.E./ml - Durchstechflaschen (Patrone / KwikPen), HUMINSULIN® „Lilly“ Profil III 100 I.E./ml - Durchstechflaschen (Patrone / KwikPen). **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** HUMINSULIN® „Lilly“ Normal: 1 ml Lösung enthält 100 I.E. Humaninsulin (in E. coli über rekombinante DNA-Technologie hergestellt). Eine Durchstechflasche enthält 10 ml Insulinlösung entsprechend 1000 I.E. (Eine Patrone / ein vorgefüllter Fertigpen enthält 3 ml Insulinlösung entsprechend 300 I.E.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **HUMINSULIN® „Lilly“ Basal:** 1 ml Suspension enthält 100 I.E. Humaninsulin (in E. coli über rekombinante DNA-Technologie hergestellt). Eine Durchstechflasche enthält 10 ml Insulinsuspension entsprechend 1000 I.E. (Eine Patrone / ein vorgefüllter Fertigpen enthält 3 ml Insulinsuspension entsprechend 300 I.E.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **HUMINSULIN® „Lilly“ Profil III:** 1 ml Suspension enthält 100 I.E. Humaninsulin (in E. coli über rekombinante DNA-Technologie hergestellt). Eine Durchstechflasche enthält 10 ml zweiphasige Insulinsuspension – 30 % Insulin Normal und 70 % Insulin Basal - entsprechend 1000 I.E. (Eine Patrone / ein vorgefüllter Fertigpen enthält 3 ml zweiphasige Insulinsuspension – 30 % Insulin Normal und 70 % Insulin Basal - entsprechend 300 I.E.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete** Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomeostase benötigen. **4.3 Gegenanzeigen** Hypoglykämie. Überempfindlichkeit gegen Huminsulin oder einen der sonstigen Bestandteile, mit Ausnahme der Verabreichung im Rahmen eines Desensibilisierungsprogramms. Unter keinen Umständen darf eine andere Huminsulin-Zubereitung als Huminsulin Normal intravenös appliziert werden. **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:** HUMINSULIN® „Lilly“ Normal: m-Cresol, Glycerol, Wasser für Injektionszwecke. Folgende sonstige Bestandteile können zur pH-Einstellung verwendet werden: Salzsäure und / oder Natriumhydroxid. **HUMINSULIN® „Lilly“ Basal:** m-Cresol, Glycerol, Phenol, Protaminsulfat, Natriummonohydrogenphosphat 7H₂O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Folgende sonstige Bestandteile können zur pH-Einstellung verwendet werden: Salzsäure und / oder Natriumhydroxid. **7. INHABER DER ZULASSUNG** Eli Lilly Ges.m.b.H., 1030 Wien. Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Huminsulin Normal, ATC-Code: A10A B01, Huminsulin Basal, ATC-Code: A10A C01, Huminsulin Profil III, ATC-Code: A10A D01. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen. **Stand der Information:** Juli 2014

„Neue Perzentilenkurven Österreichischer Kinder“ Ein Projekt der Arbeitsgruppe Pädiatrische Endo- krinologie und Diabetologie (APEDÖ)

G. Häusler

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Wien

■ Einleitung

2013 wurden die bislang ersten Referenzwerte zum Längenwachstum und zu den Körperproportionen österreichischer Kinder publiziert [1]. Die aufgrund der Daten dieser Studie entstandenen Perzentilenkurven sind seither in klinischer Anwendung in der Abklärung von Wachstumsstörungen.

In einer zweiten Publikation stehen seit 2014 auch Referenzkurven zur Beurteilung des Body-Mass-Index zur Verfügung [2], hierüber wurde in der letzten Ausgabe dieses Journals von Herrn OA Dr. Michael Mayer ausführlicher berichtet [3].

In dieser Zusammenfassung soll dargestellt werden, auf welcher Basis die Entscheidung zur graphischen Darstellung für die Anwendung in der täglichen Praxis getroffen wurde und es soll darüber hinaus skizziert werden, welche Schritte noch notwendig sein werden, um die neuen österreichischen Daten für die unterschiedlichsten Fragestellungen der heimischen Kinderärzte einzuführen.

■ Warum waren neue Wachstumskurven notwendig?

Die letzten Jahrzehnte hindurch erfolgte die Dokumentation des Längen- und Gewichtsverlaufes sowie des Kopfumfanges bei Kindern durch die europaweit etablierten Perzentilenkurven der sogenannten Züricher Longitudinalstudie von Prader aus 1989 [4]. Alternativ dazu wurden zuletzt die Längskurven einer deutschen Längs- und Querschnittsuntersuchung [5] sowie die sogenannten WHO-Referenzkurven 2007 [6] verwendet.

Argumente für die „Prader-Kurven“ waren der longitudinale Charakter der Untersuchung und die Tatsache, dass viele anthropometrische Messdaten als Referenzkurven und auch tabellarisch zur Verfügung standen. Als Vorteil der Perzentilenkurven Kromeyer-Hauschild [5] wurde das jüngere Publikationsdatum angeführt. Die WHO-Perzentilen-Kurven für die Körpergröße sind 2007 unter Verwendung der empfohlenen statistischen Methode [7] publiziert worden, der Datensatz stammt jedoch aus einer alten Datensammlung.

■ Wie werden Standards und Referenzdaten eingesetzt?

Der Unterschied zwischen „Growth Standards“, also eines Standards zum Längenwachstum, und der „Growth Reference“, also von Referenzdaten, ist grundlegend:

Der Terminus *Standard* weist darauf hin, dass eine sorgfältig ausgewählte Population als Standard für das zu erwartende optimale Längenwachstum eines einzelnen Kindes herangezogen wird. Im Fall des Längenwachstums richtet sich die Auswahl der Population nach einem guten sozioökonomischen Status, optimaler Ernährung (z. B. Stillen) und nicht-rauchenden Eltern.

Da das Längenwachstum in den ersten Lebensjahren durch die Ernährungs- und Gesundheitssituation wie auch Umweltbedingungen reguliert wird und für alle Säuglinge weltweit dieselben optimalen Bedingungen angestrebt werden, wird generell empfohlen, von Geburt bis zum 5. Lebensjahr die 2006 publizierten „WHO Child Growth Standards“ (MGRS [8]) anzuwenden. In der graphischen Darstellung unserer Referenzwerte (siehe Beilage) wurde dieser Datensatz von der Geburt bis zum 5. Lebensjahr berücksichtigt.

Nach dem Kleinkindesalter wirken sich genetische Faktoren und geographischer Hintergrund stärker auf die Körpergröße aus als Ernährung und Umweltfaktoren. Aus diesem Grund wurde empfohlen, ab dem 5. Lebensjahr nationale Referenzdaten zu verwenden, um Perzentilenkurven zu definieren [9].

In unserer Untersuchung bestand das Kollektiv aus ca. 15.000 Mädchen und Buben, welche repräsentativ für geographische Regionen, Stadt- oder Landbevölkerung sowie sozioökonomischem Status ausgewählt wurden (Details dazu siehe auch Ref. [1, 2]). Die große Stichprobe, die Qualität der Messungen (ein Großteil wurde von Herrn Dr. Michael Lassi durchgeführt) und die Verwendung der State-of-the-art-Statistik stellen die Grundlage für die Qualität der Untersuchung dar.

■ Welche Kurven stehen nun für die Anwendung zur Verfügung?

Die Anforderungen an Perzentilenkurven in der Pädiatrie und pädiatrischen Endokrinologie ist mannigfaltig: Die bislang vorliegenden Kurven von Prader et al. ermöglichten die gleichzeitige Erfassung von Längen- und Gewichtsentwicklung durch die graphische Darstellung auf demselben Blatt und waren aus diesem Grund in der kinderärztlichen Praxis beliebt und weit verbreitet. Durch die Zunahme der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas in der Referenzpopulation ist die Verwendung der aktuellen Gewichtsdaten als Referenz nicht sinnvoll [2, 3] und die gleichzeitige Darstellung aktueller Perzentilen zu Körpergröße und Gewicht auf einem Blatt ebensowenig. Über die Darstellung als BMI-Äquikurven zur Beurteilung des Ernährungszustandes wurde von Michael Mayer in diesem Journal bereits berichtet [3].

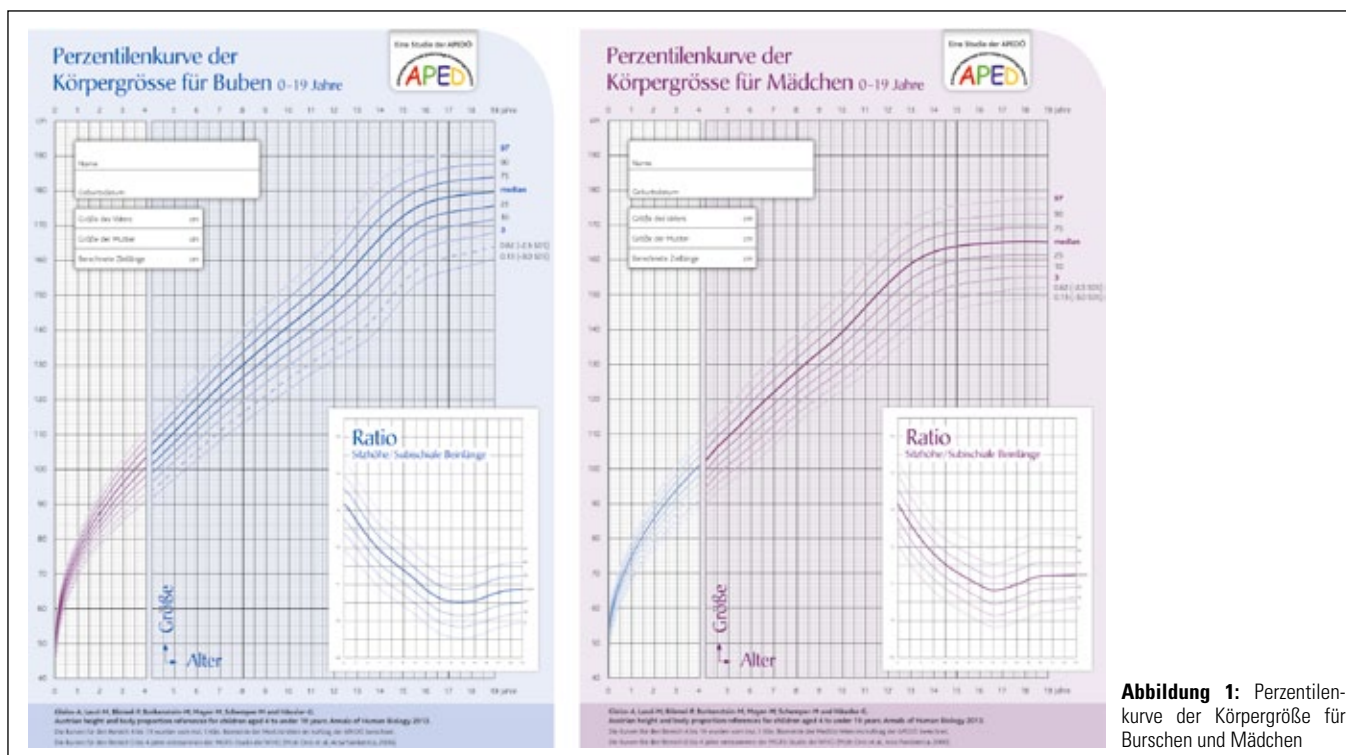


Abbildung 1: Perzentilenkurve der Körpergröße für Burschen und Mädchen

Die erste Druckform der neuen österreichischen Referenzen stellte gleichzeitig die Körpergröße sowie die Entwicklung der Körperproportionen und die Sitzhöhe und Beinlänge dar. In dieser Form ist die Kurve für den Gebrauch in der Abklärung von Wachstumsstörungen geeignet: Wir sind hier gefordert, sehr frühzeitig proportionierte von dysproportionierten Wachstumsstörungen zu unterscheiden [10]. Für den Gebrauch in einer pädiatrisch-endokrinologischen Spezialsprechstunde können auch einfach sogenannte SDS- oder Z-Scores berechnet werden, um relevante Entscheidungen hinsichtlich weiterer Betreuung oder auch eventueller Therapie stellen zu können.

■ Welche Projekte sind derzeit in Arbeit?

Eine elektronische Version unserer Referenzdaten sowohl in graphischer Form als auch in Form der erwähnten SDS- bzw. Z-Scores ist derzeit in Arbeit. Die zugrunde liegende statistische Methode macht das Einbauen in bestehende Krankenhaus-Software möglich. Zu berücksichtigen ist dabei die notwendige Wartung hinsichtlich Datenqualität. Auch eine eigene Softwarelösung wurde angedacht, ebenso wie der Einbau in bestehende Ordinations-Software. Hier sind derzeit oft noch Referenzwerte aus Deutschland oder der Schweiz in Verwendung. Wir raten dazu, die Software-Hersteller darauf anzusprechen, die aktuellen Referenzdaten für österreichische Kinder zur Verfügung zu stellen. Die Tabellen, die zum Einbau in bestehende Software notwendig sind, können gerne über die Autorin dieses Artikels vermittelt werden.

Bis zur Verwirklichung flächendeckender elektronischer Referenzwerte können die Perzentilenkurven über die Homepage der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde – Arbeitsgruppe Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie (APEDÖ) (<http://www.docs4you.at/Content.Node/Members/AG-Foren/Endo-Diabetes/APEDoe-neue-Laengen->

[perzentilen.php](#)) oder über die Homepage der Universitätskinderklinik Wien in Druckversion heruntergeladen werden.

■ Danksagung

Die Untersuchung wurde von der Firma Merck Serono finanziell unterstützt (Längenmessungen, statistische Planung und Auswertung), für die anderen Autoren der zitierten Publikationen besteht kein Interessenskonflikt.

Literatur:

1. Gleiss A, Lassi M, Blümel P, et al. Austrian height and body proportion references for children aged 4 to under 19 years. *Ann Hum Biol* 2013; 40: 324–32.
2. Mayer M, Gleiss A, Häusler G, et al. Weight and body mass index (BMI): current data for Austrian boys and girls aged 4 to under 19 years. *Ann Hum Biol* 2015; 42: 45–55.
3. Mayer M, Gleiss A, Häusler G, et al. BMI-Referenzwerte für österreichische Knaben und Mädchen. *J Klin Endokrinol Stoffw* 2015; 8 (2): 38–40.
4. Prader A, Largo R., Molinari L et al. Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development. *Helvetica Paed Acta* 1989; 52 (suppl): 1–125.
5. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D et al. Perzentile für den Body-mass-index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001; 149: 807–18.
6. De Onis M, Onyango A, Borghi E et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull WHO* 2007; 85: 660–7.
7. Borghi E, de Onis M, Garza C, Van den Broeck J et al. Construction of the World Health Organization child growth standards: selection of methods for attained growth curves. *Statistics Med* 2006; 25: 247–65.
8. De Onis M, Martorell R, Garza C et al. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatrica* 2006; 450: 76–85.
9. Butler G. Can we replace national growth charts with the WHO growth standards? *Hormone Research* 2011; 76 (suppl 2): 4A.
10. Grote F, van Dommelen P, Oostdijk W et al. Developing evidence-based guidelines for referral for short stature. *Arch Dis Childhood* 2008; 93: 212–7.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Gabriele Häusler
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Wien
Klin. Abteilung für Pädiatr. Pulmologie, Allergologie und Endokrinologie
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-mail: gabriele.haeusler@meduniwien.ac.at

Der Schilddrüsenfall: Lymphknoten – Teil 2

S. Meng

Zentralröntgeninstitut, Kaiser-Franz-Josef-Spital, und Ordination Dr. Stefan Meng, Wien

In diesem zweiten Teil über die **Halslymphknoten** werden die Farb- und Powerdopplerkriterien sowie auch Beispiele für den Ultraschallkontrastmitteleinsatz und die Elastographie bei fraglichen Lymphknoten mit Beispielen veranschaulicht.

Das Ultraschallkontrastmittel wird unmittelbar vor der Untersuchung zubereitet und besteht in aufbereiteter Form aus Mikrobällchen in nahezu Erythrozytengröße mit z. B. einer Phospholipidhülle und einem Gas im Inneren, z. B. dem biologisch inerten Schwefelhexafluorid. Diese Bällchen werden durch den Ultraschall zum Schwingen angeregt. Letzteres wird dann vom Gerät als eigenes Signal empfangen. Diese Mikrobällchen halten sich ausschliesslich innerhalb des Gefäßsystems auf und gehen nicht in das Organparenchym über. Daher ist in Lymphknoten eine noch bessere Visualisierung der intranodalen Gefäße als mit dem Doppler möglich.

Bei der Elastographie wird prinzipiell die Härte von Gewebe analysiert. Das kann auf zwei Arten erfolgen: Einerseits werden in der qualitativen Elastographie durch Druck des Schallkopfes auf das Gewebe bzw. durch Eigenpulsationen die Pixelverschiebungen einzelner Gewebeareale vom Computer analysiert und in unterschiedliche Farben kodiert. Andererseits werden in der quantitativen Elastographie durch den Schallkopf mechanische Impulse mit einer bekannten Größe in das Gewebe geschickt. Die nachfolgende Verformung des Gewebes wird wieder durch den Computer als Pixelverschiebungen mit einer bestimmten Geschwindigkeit analysiert und – abhängig vom Gerätehersteller – in Werten, z. B. kPa oder m/s, ausgegeben.

Bei den letzten beiden Techniken (Kontrastmittel und Elastographie) ist anzumerken, dass es für diese in den aktuellen EFS-UMB (European Federation of Societies for Ultrasound in Medi-

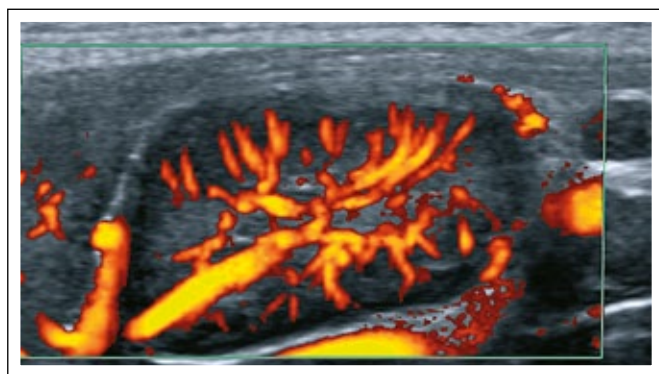


Abbildung 1: Normalbefund, intranodale Gefäßarchitektur. Normalerweise sind die Lymphknotenengefäße baumartig vom Hilus ausgehend. Die Verästelung ist regelmäßig. Die Gefäße sind am Außenrand des Cortex so klein, daß sie mit Farb- und Powerdoppler (derzeit noch) nicht erkennbar sind. In diesem Fall ist die Gefäßzeichnung nur minimal verstärkt im Rahmen einer infektiösen Mononukleose.

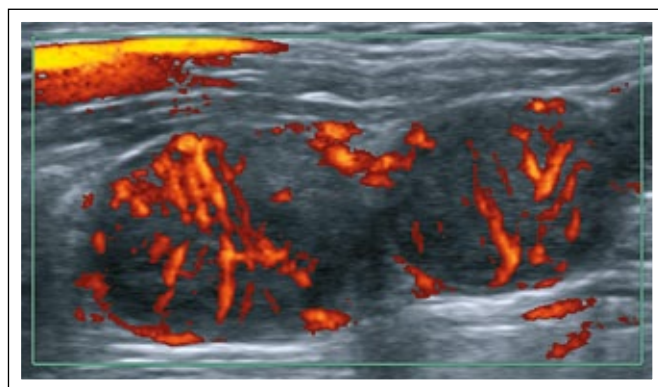


Abbildung 3: Pathologische Gefäßarchitektur. Zwei suspekt Lymphknoten nebeneinander. In jedem Lymphknoten ist das Chaos der Gefäßarchitektur zu erkennen. Plattenepithelkarzinometastasen.

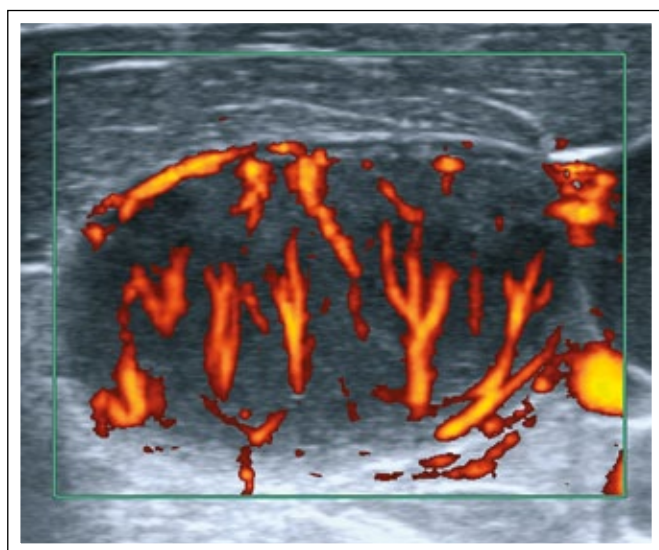


Abbildung 2: Pathologische Gefäßarchitektur. In diesem Fall sind mehrere Ausgangspunkte für Gefäßbäume zu erkennen. Starke Flowsignale sind auch in der Peripherie des Cortex zu erkennen. Lymphom (DLBCL)

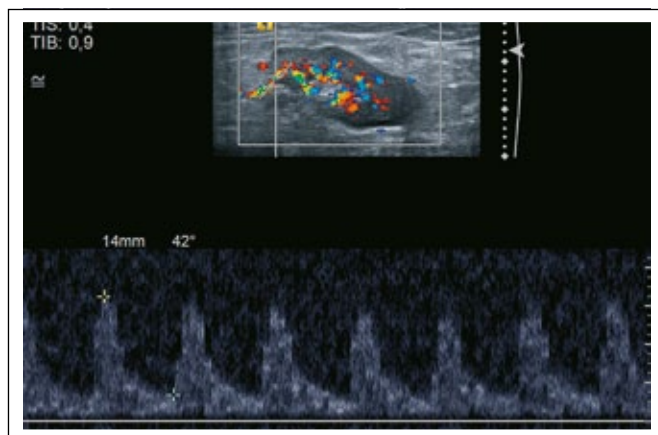


Abbildung 4: PW-Doppler-Analyse. In der Literatur sind immer wieder Hinweise auf die Wichtigkeit der Analyse der Flusskurven intranodaler Arterien zu finden. Die relevanten Schwellenwerte für Resistance Index (RI) oder Pulsatilitätsindex (PI) schwanken in der Literatur stark. Prinzipiell sei bei pathologischen Lymphknoten mit einem eher hohen peripheren Widerstand mit entsprechenden RI und PI zu rechnen. An dieser Stelle seien dem geneigten Leser freie Gedanken zur zeitlichen Durchführbarkeit von Flussmessungen gegeben, falls mehrere Lymphknotenarterien mehrerer Lymphknoten mit den passenden Geräteeinstellungen innerhalb der täglichen Routine selbst überlassen. Lymphom.

cine and Biology) Guidelines keine Empfehlung zur regelhaften Anwendung gibt [1, 2]. Es fehlen große randomisierte kontrollierte Studien. Insbesondere wird bei Kontrastmittel empfohlen, die Anwendung vorrangig in Zentren durchzuführen.



Abbildung 5: Ultraschallkontrastmittel. Das Ultraschallkontrastmittel verbleibt als rein gefäßgängiges Kontrastmittel nur in den Blutgefäßen und tritt nicht in das Parenchym über. Das Signal stellt somit ausschließlich das Kapillarnetz sowie die zu- und abführenden Gefäße dar. Normalbefund.

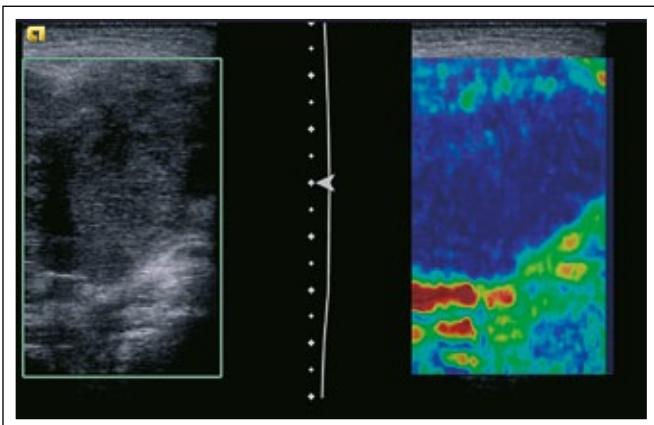


Abbildung 7: Qualitative Elastographie. In dieser Messung stellt sich die in der linken Bildhälfte partiell abgebildete Lymphknotenmetastase eines Plattenepithelkarzinoms in der rechten Bildhälfte als in Blau kodierte harte Läsion dar. In Rot und Grün die eher weich kodierte Areale.

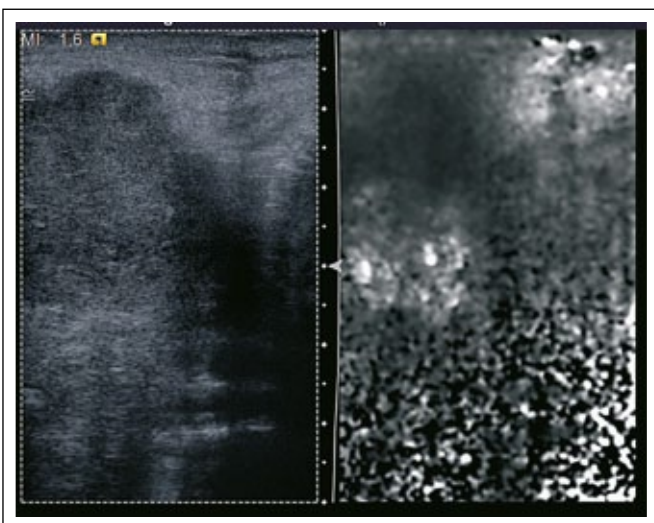


Abbildung 8: Elastographie. Hier stellen sich beim gleichen Patienten wie in Abbildung 7 und gleichen Lymphknoten die harten Areale in der rechten Bildhälfte dunkel dar. Weiche Areale werden hell kodiert. Eine definierte mechanische Energie wird über den Ultraschallkristall eingebracht.

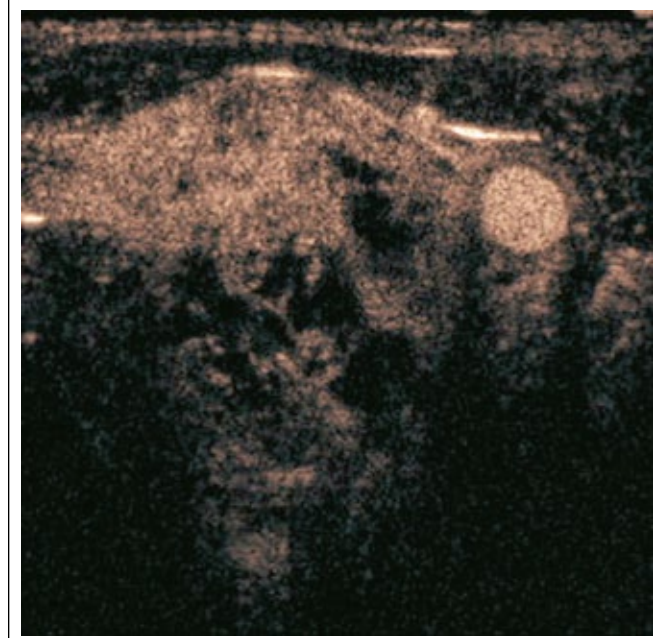
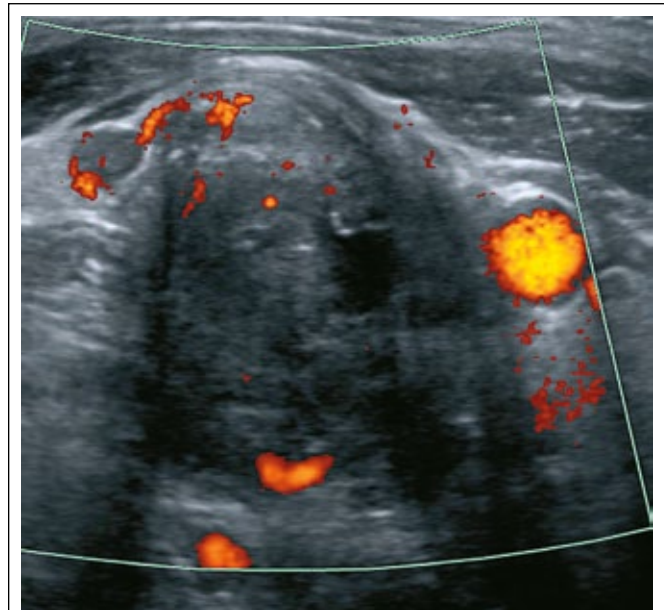


Abbildung 6: Ein bereits nativ suspekter Lymphknoten (zervikale Adenokarzinommetastase von der Lunge) zeigt im Power-Doppler kaum ein Gefäßsignal, nach Kontrastmittelapplikation ein heterogenes Enhancement, v.a. mit einzelnen Kontrastmittelaussparungen.

Literatur:

1. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas JM, Gilja OH, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 2: Clinical Applications. *Ultraschall Med* 2013; 34: 238–53.
2. Piscaglia F, Nolsoe C, Dietrich CF, Cosgrove DO, Gilja OH, Bachmann Nielsen M, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med* 2012; 33: 33–59.

Korrespondenzadresse:

Dr. Stefan Meng
Zentralröntgeninstitut
Kaiser-Franz-Josef-Spital
A-1100 Wien, Kundratstraße 3
Ordination Dr. Stefan Meng
A-1100 Wien, Kundratstraße 6
Webseite: www.ultraschall-meng.at
E-Mail: stefan.meng@wienkav.at



Kurzfassung der Endocrine-Society-Clinical-Practice-Guidelines Paget's Disease of Bone

P. Mikosch

Medizinische Universität Wien

■ Einleitung

Im November 2014 veröffentlichte die Endocrine Society Klinische Leitlinien zum Mb. Paget [1]. Die Guidelines sind auch unter <http://press.endocrine.org/doi/full/10.1210/jc.2014-2910> abrufbar. Das Ziel der Guideline war es, praktische Richtlinien für die Diagnostik und Therapie von Mb. Paget zu formulieren. Die Guideline wurde von einer Endocrine Society Task Force erstellt, wobei auch die Evidenzlage der einzelnen Fakten betreffend Evidenzstärke und Evidenzqualität nach dem GRADE-System (www.gradeworkinggroup.org) bewertet wurde.

■ Pathophysiologie

Der Mb. Paget (Paget's disease of bone, Osteitis deformans) ist eine chronische gutartige Knochenerkrankung, die einen (monoostotischer Mb. Paget) oder mehrere Knochen (polyostotischer Mb. Paget) betreffen kann. Basierend auf Knochenbiopsien scheinen Paget-Läsionen eine Abfolge von Veränderungen durchzumachen. Initial kommt es zu einer fokalen vermehrten Knochenresorption durch große Osteoklasten, gefolgt von einer gesteigerten Osteoblastentätigkeit. Diese gesteigerten Knochenumbauprozesse führen zu einem im Vergleich zu gesundem Knochen strukturell schlechter geordneten Gewebe. In fortgeschrittener Erkrankungsphase nimmt die Knochenumbauaktivität ab, die Knochenstrukturen weisen dann einen chaotischen Aufbau teils aus Lamellen- und teils aus Geflechtknochen auf.

■ Ätiologie

Bei 5–40 % der Patienten kann eine positive Familienanamnese betreffend Mb. Paget gefunden werden. Ein autosomal dominanter Erbgang mit wechselnder Penetranz konnte gefunden werden. Andere Studienergebnisse weisen auch auf mögliche chronische Infektionen durch Paramyxoviren hin, die offensichtlich eine Rolle bei der Entstehung dieser Erkrankung spielen.

■ Epidemiologie

Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen, selten wird die Erkrankung vor dem 40. Lebensjahr manifest. Die Erkrankungshäufigkeit nimmt mit steigendem Alter zu. Mb. Paget ist am häufigsten in Westeuropa, Nordamerika, Australien und Neuseeland mit Raten von 0,7–4,6 % der Bevölkerung anzutreffen. In den USA sind geschätzte 2–3 % der über 55-Jährigen von einem Mb. Paget betroffen.

■ Klinik und Komplikationen

Viele Patienten mit Paget-Läsionen sind asymptomatisch und die Läsionen werden oft nur zufällig durch Röntgenaufnahmen aufgrund anderer Fragestellungen oder bei isolierter Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Labor erkannt. Die vorrangigen klinischen Beschwerden bei Mb. Paget beziehen sich auf das Skelett.

Die am häufigsten betroffenen Knochen sind das Becken, Wirbelkörper, Schädel, Femur und Tibia. Paget-Läsionen führen oftmals zu einer Vergrößerung und Deformierung der betroffenen Knochen. Knochenschmerzen treten eher im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf auf und betreffen nur wenige Patienten. Die Schmerzintensität ist meistens gering bis mittelgradig. Frakturen durch geringe Belastungen stellen regelmäßige Komplikationen dar. Die Entwicklung eines Osteosarkoms oder anderer Sarkome auf Basis von Paget-Läsionen tritt in weniger als 1 % der Fälle auf.

Die häufigste neurologische Komplikation stellt der Hörverlust dar. Ursächlich dafür ist nach neuesten Erkenntnissen am ehesten eine Cochlea-Schädigung und nicht eine Druckschädigung des VIII. Hirnnerven. Die kardiale Auswurfleistung kann bei ausgedehntem Mb. Paget und metabolisch aktiven Läsionen erhöht sein, eine dadurch hervorgerufene kardiale Dekompensation ist jedoch ungewöhnlich. Störungen des Kalziumhaushaltes mit Hyperkalzämie, oftmals durch einen begleitenden Hyperparathyreoidismus aggraviert, kommen selten vor, insbesondere bei immobilisierten Patienten. Das Auftreten einer Nephrolithiasis wird selten berichtet.

Eine Aufstellung aller Symptome und Komplikationen bei Mb. Paget ist in Tabelle 1 zusammengefasst.

■ Empfehlungen – Diagnostik

a) Bildgebung

Bei Patienten mit Verdacht auf Mb. Paget wird ein planares Röntgen der suszipierten Region empfohlen. Computertomographie, Magnetresonananz bzw. Positronenemissionstomographie haben keinen Stellenwert bei der routinemäßigen Abklärung von Patienten mit Mb. Paget, lediglich bei einzelnen Patienten mit spezieller Fragestellung (z. B. Malignomverdacht) können diese Untersuchungen angewandt werden.

Bei Patienten mit diagnostiziertem Mb. Paget wird eine Knochenganzkörperknochendichtungsintigraphie empfohlen, um die Ausdehnung

Tabelle 1: Übersicht Symptome und Komplikationen bei Mb. Paget**Muskuloskelettal**

Knochenschmerzen
Knochendeformitäten
Osteoarthritis von Gelenken angrenzend an Paget-Läsionen
Frakturen
Protrusio acetabuli
Spinalkanalstenose

Neurologisch

Gehörverlust
Tinnitus
Defizite von Hirnnerven
Basiläre Impression
Erhöhter Hirndruck
Spinalstenosen
Paraplegie, Tetraplegie
Vaskuläres Steel-Syndrom

Kardiovaskulär

Erhöhte kardiale Auswurfleistung
Herzinsuffizienz
Aortenstenose
Generalisierte Arteriosklerose
Endokardiale Kalzifikation

Metabolismus

Immobilisations-Hyperkalziurie
Hyperkalzämie
Hyperurikämie
Nephrolithiasis

Neoplasien

Sarkome (Osteosarkom, Chondrosarkom, Fibrosarkom)
Riesenzelltumor

der Erkrankung festzustellen bzw. asymptomatische Läsionen zu erkennen.

b) Labor

Nach der radiologischen Diagnostik soll die Labordiagnostik die Bestimmung der gesamten alkalischen Phosphatase im Serum beinhalten, gegebenenfalls andere spezifischere Knochenformationsmarker – sofern verfügbar.

Spezifische Knochenformations- bzw. Abbaumarker sollen bei Patienten mit Mb. Paget und gestörter Leberfunktion bzw. Erkrankungen des Gallentraktes erhoben werden. Gleiches gilt für unbehandelte Patienten mit Mb. Paget, um den Erkrankungsverlauf bzw. die Erkrankungsprogression abzuschätzen.

■ Empfehlungen – Therapie

Patienten mit aktivem Mb. Paget ist eine Therapie mit Bisphosphonaten zu empfehlen. Mögliche Bisphosphonate und deren Dosierungsempfehlungen sind in Tabelle 2 angeführt. Die von der Endocrine Society Task Force empfohlene Therapie der ersten Wahl ist eine einzelne Gabe von 5 mg Zolendronat, sofern keine Kontraindikation dafür vorliegt.

Zur Therapiekontrolle empfiehlt sich der Einsatz von Knochenresorptionsmarkern vor und kurz nach einer Therapie, um den metabolischen Response der Therapie kurzfristig und rasch abschätzen zu können.

Bei Patienten mit osteolytischen Läsionen ist eine Verlaufskontrolle mittels Röntgen nach einem Jahr zu empfehlen, um festzustellen, ob sich die Läsionen unter Therapie rückgebildet haben oder persistieren. Röntgenaufnahmen im Verlauf

Tabelle 2: Empfohlene Bisphosphonate und Dosierungen

Zolendronat	5 mg als einzelne Infusion über 15 Minuten. Zweitgabe ist selten erforderlich nach 5 Jahren
Alendronat	40 mg/Tag für 6 Monate. Zweiter Therapiezyklus eventuell erforderlich nach 2 bis 6 Jahren
Risedronat	30 mg/Tag für 2 Monate. Zweiter Therapiezyklus eventuell erforderlich nach 1 bis 5 Jahren

werden auch bei anhaltend erhöhten Knochenstoffwechselfparametern bzw. unveränderten Schmerzen empfohlen.

- Erhaltung der Remission: Um die Länge der Remissionsphase zu optimieren, wird vorgeschlagen, dass der Knochenstoffwechsel unter den Mittelwert des Referenzbereiches des für das Monitoring ausgewählten Knochenstoffwechselfparameters reduziert werden sollte.
- Relaps und Entscheidung zur erneuten Therapie: Bei Patienten mit erhöhtem Knochenstoffwechsel sollte das Monitoring und die Entscheidung zu einer erneuten Therapie auf der Erhebung von Knochenstoffwechselfparametern als objektivierbaren Parametern beruhen und nicht auf klinischen Symptomen.
- Bewertung monoostotischer Mb. Paget: Knochenstoffwechselfparameter (amino-terminales Propeptid Kollagen I – P1NP; knochenspezifische alkalische Phosphatase – BSAP; β -C-terminales Propeptid Kollagen I – β CTx; N-terminales Propeptid Kollagen – NTx) sollen zur Beurteilung der Aktivität von nicht behandelten monoostotischen Paget-Läsionen verwendet werden. Diese Knochenstoffwechselfparameter können normal sein, auch wenn eine Knochenszintigraphie eine Krankheitsaktivität bildgebend darstellt.

■ Empfehlungen – Management von Komplikationen

- Hörverlust: Therapie mit einem Bisphosphonat wird empfohlen. Therapieziel ist die Verminderung eines weiteren Hörverlustes.
- Osteoarthritis: Symptomatische Therapie mit Analgetika zur Behandlung von leichten bis mittleren Gelenkschmerzen. Bei schwerer Osteoarthritis, hervorgerufen durch angrenzende Paget-Läsionen, wird eine Bisphosphonatherapie vor einem elektiven operativen Gelenkersatz empfohlen, um intraoperative Blutungsneigung bzw. das Risiko einer postoperativen Prothesenlockerung zu mindern.
- Verkrümmung an den unteren Extremitäten: Eine Therapie mit einem potenten Bisphosphonat wird für jene Patienten vor elektiver Osteotomie empfohlen, die wegen schwerer Deformierung der unteren Extremitäten eine Umstellungsosteotomie benötigen.
- Paralyse: Eine rasche Bisphosphonattherapie wird empfohlen mit nachfolgender neurochirurgischer Begutachtung. Nach medikamentöser Therapie ist ein neurochirurgischer Eingriff eventuell nicht erforderlich, abgesehen von Patienten mit ausgeprägten strukturellen Knochenveränderungen.
- Neoplasien: Paget-Patienten mit einem Osteosarkom oder einem Riesenzelltumor sollen von einem Orthopäden begutachtet werden. Im Fall einer geplanten Operation soll vorab eine Therapie mit einem potenten Bisphosphonat

- durchgeführt werden, um intraoperativ Blutungskomplikationen angrenzender Paget-Läsionen zu mindern.
- Herzinsuffizienz: Therapie mit einem Bisphosphonat wird empfohlen.

Literatur:

1. Singer FR, Bone HG III, Hosking DJ, Kenneth WL, Murad MH, Reid IR, Siris ES. Paget's Disease of Bone: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 4408–22.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Peter Mikosch
PK-Döbling
A-1190 Wien,
Heiligenstädterstraße 5–63
E-mail: Peter.Mikosch@yahoo.com



Fazit für die Klinik

Mb. Paget ist eine gutartige, oftmals asymptomatische benigne Knochenerkrankung. Maligne Transformation ist eine sehr seltene Komplikation. Bei der Diagnostik hat das planare Röntgen eine vorrangige Rolle, bei der Abschätzung der Ausdehnung der Läsionen und Erfassung asymptomatischer Läsionen ist die Knochenszintigraphie die Methode der Wahl. Knochenstoffwechselfparameter haben eine Wertigkeit insbesondere in der Beurteilung des klinischen Verlaufs, sei es bei Patienten ohne oder mit Therapie. Der wesentliche Therapieansatz von Mb. Paget sind Bisphosphonate. Auch vor speziellen Eingriffen (Gelenkersatz, Umstellungsosteotomie, Operation von malignen transformierten Pagetläsionen) werden generell Bisphosphonate vorab empfohlen.

Zusammenfassend stellt die klinische Leitlinie zum Mb. Paget der Endocrine Society einen strukturierten Leitfaden zu allen wichtigen diagnostischen und therapeutischen Problemstellungen bei Mb. Paget dar und sollte allen Klinikern helfen, Diagnostik und Therapie bei dieser metabolischen Knochenerkrankung nach aktuellem Kenntnisstand umzusetzen.

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig
Schilddrüsen | Endokrinologie |
Osteoporose Institut Dobnig GmbH
A-8010 Graz, Jakob-Redtenbachergasse 10
Tel. 0316/831876
Fax 0316/831876-13
E-Mail:
office@hormoninstitut-dobnig.at
Internet: www.hormoninstitut-dobnig.at

Univ.-Prof. Dr. Anton Luger

Klinische Abteilung für Endokrinologie
und Stoffwechsel,
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
Tel. 01/40400-4310
E-Mail: anton.luger@meduniwien.ac.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen,

Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/klinendokrinologie

Layout: Krause & Pachernegg GmbH,
Dr. Th. Haunold, H. Manz

Druck: Bernsteiner Print Company GmbH
A-1220 Wien, Rautenweg 10

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4x im Jahr

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland
zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzel-
heft 10,-

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

News-Screen

B. Schmoll-Hauer, A. Kurtaran

■ Drugs that interact with levothyroxine: an observational study from the thyroid epidemiology, audit and research study (TEARS)

Irving SA, Vadiveloo T, Leese GP. Clin Endocrinol (Oxf) 2015; 82: 136–41.

Abstract

Objective: The aim of this study was to determine the extent of drug interactions affecting levothyroxine, using study drugs often co-administered to patients on long-term levothyroxine therapy.

Design: A retrospective population analysis linking biochemistry and prescription data between 1 January 1993 and 31 December 2012 was used.

Patients: The study population was Tayside residents prescribed levothyroxine on at least three occasions, within a six-month period, prior to the start of a study drug. Individuals acted as their own controls pre- and postinitiation of study drug. Overall, 10 999 patients (mean age 58 years, 82% female) being treated with thyroxine were included in the study.

Measurements: Changes in TSH following initiation of study drug.

Results: Iron, calcium, proton pump inhibitors and oestrogen all increased serum TSH concentration: an increase of 0.22 mU/l ($P < 0.001$), 0.27 mU/l ($P < 0.001$), 0.12 mU/l ($P < 0.01$), and 0.08 mU/l ($P < 0.007$), respectively. For these four study drugs, there was a clinically significant increase of over 5 mU/l in serum TSH, in 7.5%, 4.4%, 5.6% and 4.3% patients, respectively. There was a decrease of 0.17 mU/l (P -value 0.01) in the TSH concentration for those patients on statins. The TSH decreased by 5 mU/l in 3.7% of patients. There was no effect with H2 receptor antagonists or glucocorticoids.

Conclusion: This large population-based study demonstrates significant interaction between levothyroxine and iron, calcium, proton pump inhibitors, statins and oestrogens. These drugs may reduce the effectiveness of levothyroxine, and patients' TSH concentrations should be carefully monitored.

Hintergrund

Adäquate Schilddrüsen-Hormonsubstitution stellt bei Patienten, die mehrere Medikamente einnehmen, eine Herausforderung dar, weil bekanntlich zahlreiche Substanzen mit Levothyroxin (T4) interferieren. Diese mit T4 eingenommenen Medikamente können die Absorption von T4 aus dem Darm reduzieren oder erhöhen.

Ziel der Studie

Die vorliegende Studie versucht, das Ausmaß der Medikamenten-Interaktion bei Patienten, die unter Langzeit-Medikation mit T4 stehen, zu bestimmen.

Studiendesign

Retrospektive populationsbasierte Studie (Daten aus der Zeit 1993–2012). In diese Studie wurden insgesamt 10.999 Patienten (+18 Jahre, Altersdurchschnitt 58 Jahre, 82 % weiblich) aus den Einwohnern von Tayside (Schottland) eingeschlossen, die unter Levothyroxin-Therapie standen. Die TSH-Werte wurden vor und nach Einnahme von Medikamenten untersucht, die möglicherweise mit T4 interferieren können. Gemessene TSH-Werte sechs Monate nach der Therapieeinleitung mit Eisen, Kalzium, Östrogen, Protonenpumpenhemmern (PPI), Statinen, H2-Rezeptorantagonisten, Antirheumatika und Steroiden wurden überprüft.

Ergebnisse

Eisen, PPI, Kalzium und Östrogen führten jeweils zu einer medianen TSH-Erhöhung von 0,08 bis 0,27 mU/l. In 4,3–7,5 % der Patienten führten diese Substanzen sogar zu einer klinisch signifikanten TSH-Erhöhung von mehr als 5 mU/l. Statine führten zur Abnahme des Serum-TSH-Medianwertes um 0,17 mU/l, in 3,7 % der Patienten war die Abnahme signifikant. Steroide, H2-Rezeptorantagonisten oder Antirheumatika dürften nach der vorliegenden Studie keinen wesentlichen Effekt auf den Serum-TSH-Spiegel haben.

Relevanz der Studie

Diese große populationsbasierte Studie zeigt einmal mehr die Relevanz der Interaktion zwischen Levothyroxin und Eisen, Kalzium, PPI, Statinen und Östrogen. Diese Substanzen können die Wirkung von T4 reduzieren. Die TSH-Werte von Patienten, die eines oder mehrere dieser Medikamente erhalten, sollten daher im Hinblick darauf monitiert werden.

■ Qualitative elastography can replace thyroid nodule fine-needle aspiration in patients with soft thyroid nodules. A systematic review and meta-analysis

Nell S et al. Eur J Radiol 2015; 84: 652–61.

Abstract

Context: Only a minority of thyroid nodules is malignant; nevertheless, many invasive diagnostic procedures are performed to distinguish between benign and malignant nodules. Qualitative ultrasound elastography is a non-invasive technique to evaluate thyroid nodules.

Objective: To investigate the diagnostic value of qualitative elastography in distinguishing benign from malignant thyroid nodules in patients referred for fine-needle aspiration (FNA).

Data Sources: A systematic literature search (PubMed, Embase and Cochrane Library) was performed.

Study Selection: Included studies reported thyroid nodule elastography color scores and the related cytologic or histologic findings in patients with a thyroid nodule referred for FNA.

Data Extraction: Two independent reviewers extracted study data and assessed study quality. Pooled sensitivities and specificities of different populations were calculated using a bivariate Bayesian framework.

Data Synthesis: Twenty studies including thyroid nodules were analyzed. Pooled results of elastography indicate a summary sensitivity of 85% (95% confidence interval [CI], 79–90%) and specificity of 80% (95% CI, 73–86%). The respective pooled negative predictive and positive predictive values were 97% (95% CI, 94–98%) and 40% (95% CI, 34–48%). The pretest probability of a benign nodule was 82%. Only 3.7% of the false-negative nodules was a follicular thyroid carcinoma. A pooled negative predictive value of 99% (95% CI, 97–100%) was found when only complete soft nodules (Asteria elastography 1) were classified as benign, which included 14% of the studied population.

Conclusions: Elastography has a fair specificity and sensitivity for diagnostic accuracy. Its major strength entails the detection of benignity, especially when only completely soft nodules are qualified as benign. The outcomes of our analysis show that FNA could safely be omitted in patients referred for analysis of their thyroid nodule when elastography shows it to be completely soft (Asteria elastography 1). This could prevent unnecessary invasive diagnostic procedures in a substantial portion of patients.

Hintergrund

Schilddrüsenknoten sind im Erwachsenenalter sehr häufig zu finden. Praktisch jeder zweite bis dritte Erwachsene hat eine im Ultraschall sonographisch nachweisbare noduläre Struktur. Ultraschall besitzt somit eine sehr hohe Sensitivität. Es ist allerdings bekannt, dass nur ein Bruchteil dieser sonographisch nachweisbaren Knoten maligne ist (schlechte Spezifität in der Beurteilung der Malignität). Eine allein auf Ultraschall basierende Dignitätsbeurteilung der Schilddrüsenknoten ist deshalb nicht ausreichend. Daher müsste ein erheblicher Teil der Patienten zytologisch abgeklärt werden, um Malignität auszuschließen. Die Feinnadelbiopsie (FNB) der Schilddrüse hat – wenn Ultraschall-gezielt durchgeführt – keine nennenswerten Limitationen, dennoch ist man immer auf der Suche nach möglichst wenig invasiven Verfahren, die eine unabhängige Dignitätsbeurteilung erlauben. Die quantitative Elastographie ist eine sonographische Methode, die die Weichheit bzw. Härte eines Knotens misst. Es wird angenommen, dass maligne Knoten härter sind als benigne.

Ziel der Studie

Die vorliegende Studie versucht die Frage nach der Verlässlichkeit der quantitativen Elastographie in der Beurteilung von Schilddrüsenknoten zu beantworten und untersucht, inwieweit damit benigne von malignen Knoten abgegrenzt werden können.

Studiendesign

Es handelt sich um einen Meta-Review von 20 publizierten Studien mit insgesamt 3908 Schilddrüsenknoten, die zur Feinnadelbiopsie zugewiesen wurden. Die gepoolte Sensitivität für die Erfassung des Kriteriums „Malignität“ betrug 85 % (95 % Konfidenzintervall [CI], 79–90 %) und die Spezifität 80 % (95 % CI, 73–86 %). Als Referenz dienten histologische bzw. zytologische Untersuchungsergebnisse.

Ergebnisse

Alle in die Studie inkludierten Knoten wurden folgendermaßen klassifiziert:

ES 1: weiche Knoten

ES 2: vorwiegend weiche Knoten

ES 3: vorwiegend harte Knoten

ES 4: harte Knoten

ES 1- und ES 2-Knoten wiesen Eigenschaften auf, die für Benignität sprachen. ES 3 und ES 4 wurden als malignomverdächtig erachtet. Etwa 62 % der untersuchten Knoten wurden als ES 1 oder ES 2 eingestuft. 99 % der als ES 1 klassifizierten Knoten waren gutartig. 14 % der Patienten, die zu einer FNB zugewiesen worden waren, könnte damit zukünftig bei Zuordnung zu einer ES 1-Klasse eine solche erspart bleiben. Die Klasse ES 3- und ES 4-Knoten wurden als grundsätzlich malignitätsverdächtig angesehen, allerdings auch nicht mit allerletzter Sicherheit, so dass hier eine FNB bzw. Operation nicht vermeidbar war.

Relevanz der Studie

Die vorliegende Metaanalyse zeigt, dass die Stärke der quantitativen Elastographie in der Beurteilung von benignen Schilddrüsenknoten liegt. Bei Schilddrüsenknoten der Klassifikation ES 1 liegt die Wahrscheinlichkeit für eine benigne Zytologie bei 99 %, so dass bei diesen Patienten zukünftig eventuell auf eine Feinnadelbiopsie verzichtet werden könnte. Keine endgültige Schlussfolgerung kann gezogen werden, wenn in der Elastographie harte Knoten gefunden werden, weil bis jetzt daraus alleine noch keine endgültige Aussage über Benignität oder Malignität abgeleitet werden kann.

Korrespondenzadressen:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Amir Kurtaran
Vorstand des Instituts für Nuklearmedizin
Krankenanstalt Rudolfstiftung
A-1030 Wien, Juchgasse 25
E-Mail: amir.kurtaran@wienkav.at



Dr. Brigitta Schmoll-Hauer
Institut für Nuklearmedizin
Krankenanstalt Rudolfstiftung
A-1030 Wien, Juchgasse 25
E-Mail: brigitta.schmoll-hauer@wienkav.at



Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ Similar glucose control with basal-bolus regimen of insulin detemir plus insulin aspart and thrice-daily biphasic insulin aspart 30 in insulin-naive patients with type 2 diabetes: Results of a 50-week randomized clinical trial of stepwise insulin intensification

Malek R. et al., *Diabetes Metab* 2015; 41: 223–30.

Einleitung

Die Entwicklung einer Insulinresistenz und die progressive Natur des Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) stellen sowohl für den T2DM-Patienten als auch für den behandelnden Arzt eine bedeutende Herausforderung dar [1]. Patienten, welche trotz Insulininitiation ihr HbA_{1c} -Ziel nicht erreichen, benötigen intensivere Regime. Das 10-Jahres-Follow-up der UK Prospective Diabetes Study zeigte einen anhaltenden Effekt einer intensiven Blutglukosekontrolle beginnend mit dem Diagnosezeitpunkt [2]. Das betont die Notwendigkeit einer frühen Initiierung und stufenweisen Intensivierung der Insulintherapie bei T2DM-Patienten, deren Blutzucker mit oralen glukosesenkenden Medikamenten (OAD) alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Für den Beginn und die stufenweise Intensivierung der Insulinbehandlung werden von der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) verschiedene Regime vorgeschlagen [3], darunter die Mischinsulintherapie, die basale Insulintherapie und die Basis-Bolus-Therapie. Die Guidelines sehen in Basalinsulin 1× täglich eine geeignete Startstrategie. Alternativ dazu ist eine der häufigsten Optionen für den Start die Gabe von 2× täglich Mischinsulin [1]. Wird trotz Insulin-Auftitrierung oder wegen darauf folgender Hypoglykämie das HbA_{1c} -Ziel nicht erreicht, bietet die zusätzliche Gabe von prandialem oder biphasischem Insulin eine weitere Intensivierungsoption. Eine Metaanalyse zeigte, dass die Intensivierung von einem einfachen basalen zu einem komplexen Basis-Bolus-Regime bei 63,5 % der T2DM-Patienten zur Er-

reichung der ADA-empfohlenen HbA_{1c} -Ziele führte [4]. Ähnlich zeigte sich in der 1-2-3-Studie mit biphasischem Insulin aspart 30 (BIAsp30), dass HbA_{1c} -Level < 7,0 % bei 41 %, 70 % und 77 % der Patienten mit einer, zwei bzw. drei Injektionen erreicht wurden [5].

Bislang wurden von wenigen Head-to-head-Vergleichen hinsichtlich der Effektivität und der Sicherheit der Mischinsuline 2× bis 3× täglich gegenüber Basis-Bolus-Therapien berichtet. Die vorliegende Studie hatte zum Ziel, bei Insulin-naiven, oral nicht ausreichend kontrollierten T2DM-Patienten die Nicht-Unterlegenheit einer 50-wöchigen Behandlung mit einer stufenweise intensivierten Basis-Bolus-Therapie mit Insulinanaloga (Insulin detemir [IDet] und Insulin aspart [IAsp]) gegenüber einer 1× bis 3× täglichen Mischinsulintherapie mit BIAsp 30 zu zeigen.

Methode

An der offen-randomisierten, parallelen Treat-to-target-Phase-IV-Studie nahmen 403 Insulin-naive Patienten mit T2DM an 23 Standorten in vier Ländern (Ägypten, Algerien, Tunesien, Südafrika) teil. Nach dem Screening wurden

alle vorher eingenommen oralen OAD außer Metformin abgesetzt. Die Patienten wurden dann entweder einer Gruppe, welche mit IDet + IAsp 1× → 2× → 3× täglich (IDet+IAsp; n = 200) behandelt wurde, oder einer Gruppe, welche mit BIAsp 30 1× → 2× → 3× täglich (BIAsp1-2-3; n = 203) behandelt wurde, zugewiesen. Die stufenweise Insulinintensivierung erfolgte, abhängig von den HbA_{1c} -Werten, jeweils am Ende der 14., 26. und 38. Woche (siehe Abbildung 1). Primärer Studienendpunkt war die Änderung des HbA_{1c} -Wertes nach 50-wöchiger Behandlung. Sicherheitsvariablen waren das Auftreten von Hypoglykämien und adversen Ereignissen und die Gewichtszunahme.

Ergebnisse

Von den 403 Patienten beendeten 370 Patienten (91,8 %) die Studie: 182 (91,0 %) in der IDet+IAsp-Gruppe und 188 (92,6 %) in der BIAsp1-2-3-Gruppe.

Die Nicht-Unterlegenheit der IDet+IAsp-Behandlung gegenüber der BIAsp1-2-3-Behandlung wurde durch ihre ähnlichen HbA_{1c} -Levels am Ende der Studie gezeigt (IDet+IAsp: Baseline 8,6%, nach 50 Wochen 7,4 %; BIAsp1-2-3: Baseline 8,7 %, nach 50 Wochen 7,3 %; Unterschied über das ganze Set: 0,1 % [95 % CI: –0,1,0,3]). Innerhalb von 50 Wochen erreichten 40,3 % bzw. 44,9 % der Patienten sowohl bei IDet+IAsp als auch bei BIAsp1-2-3

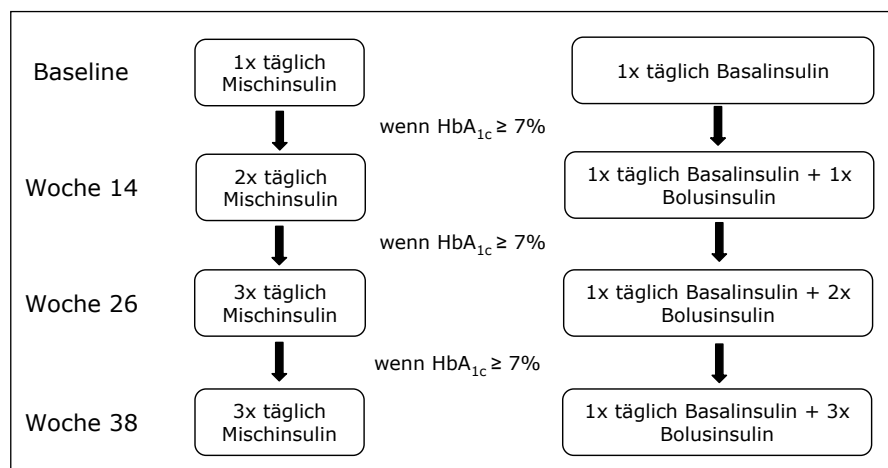


Abbildung 1: Insulin-Intensivierungsschema (Adaptiert nach: Malek R. et al., *Diabetes Metab* 2015; 41: 223–30)

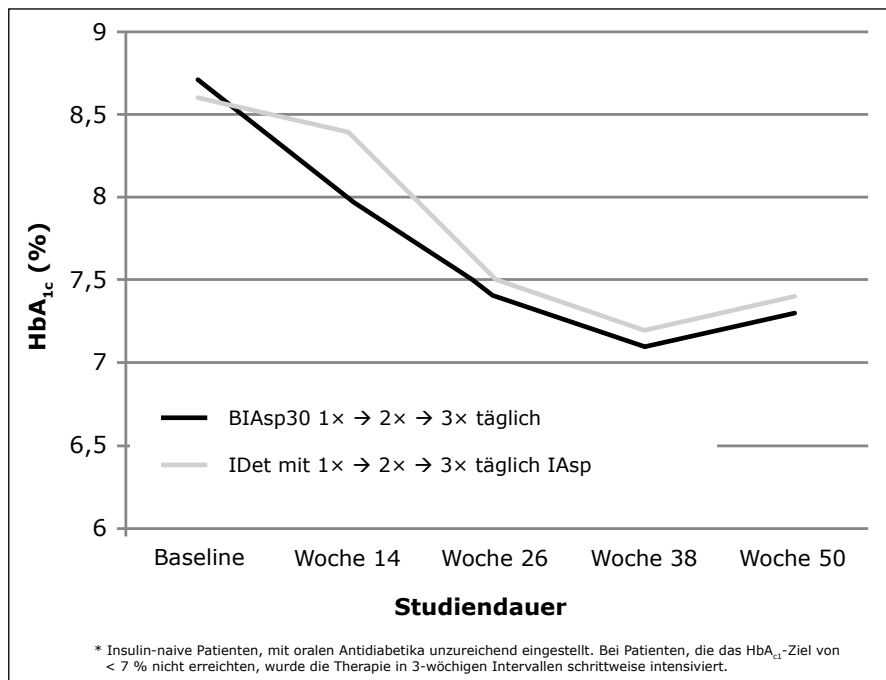


Abbildung 2: Vergleichbarer HbA_{1c}-Verlauf über 50 Wochen mit biphasischem Insulin aspart (BIAsp30; 1x → 2x → 3x täglich) vs. Basis-Bolus-Therapie mit Insulin detemir (IDet) plus Insulin aspart (IAsp; 1x → 2x → 3x täglich)* (Adaptiert nach: Malek R. et al., Diabetes Metab 2015; 41: 223–30)

einen HbA_{1c}-Wert < 7,0%, wobei der HbA_{1c}-Verlauf über die Studiendauer in beiden Gruppen vergleichbar war (siehe Abbildung 2). Die Gesamthypoglykämie-Rate war während der Studie in beiden Gruppen ähnlich (IDet+IAsp: 9,4 Ereignisse/Patientenjahr; BIAsp1-2-3: 9,8 Ereignisse/Patientenjahr).

Schlussfolgerungen

Die vorliegende Studie inkludierte Insulin-naive Patienten mit T2DM, deren Blutzucker unter Therapie mit OAD nicht ausreichend kontrolliert war, und verglich die schrittweise Intensivierung einer Basis-Bolus-Therapie mit IDet und bis zu 3 IAsp-Injektionen täglich mit einer Mischinsulintherapie, bei der BIAsp30, beginnend als 1x tägliche Therapie mit einer möglichen Intensivierung bis 3x täglich, verwendet wurde. Nach 50-wöchiger Behandlung führten beide Regime bei vergleichbarer Gesamthypoglykämie-Rate zu ähnlichen HbA_{1c}-Reduktionen, der Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c} < 7 % lag nach Studienende bei 40,3 % (IDet+IAsp) im Vergleich zu 44,9 % (BIAsp1-2-3).

Die beachtenswerteste HbA_{1c}-Änderung wurde in der Woche 26 als Konsequenz der ersten Intensivierung in Woche 14 beobachtet (IDet+IAsp: HbA_{1c}-Reduktion von 8,4 auf 7,5 %; BIAsp1-2-3: von 8,0 auf 7,4 %). Dies spricht dafür, dass nicht alle Patienten nach der ini-

tialen Insulintherapie bereits eine volle Basis-Bolus-Therapie bzw. eine 3x tägliche Mischinsulintherapie benötigen und dass die glykämische Kontrolle bei vielen Patienten mit einer stufenweisen Intensivierung ausreichend verbessert werden kann.

Die Daten belegen aber nicht nur, dass die stufenweise Intensivierung der Insulintherapie gegenüber einer soforti-

gen Umstellung auf ein komplexes Insulinregime (volle Basis-Bolus-Therapie oder 3x täglich Mischinsulin) eine adäquate Alternative darstellt, sondern auch die grundsätzliche Gleichwertigkeit einer entsprechend intensivierten Basis-Bolus-Therapie bzw. Mischinsulintherapie bezogen auf die HbA_{1c}-Verbesserung. Bei gleicher Effektivität entscheidet somit das Patientenprofil darüber, welches Therapieregime angewendet werden sollte.

Literatur:

1. Owens DR. Stepwise intensification of insulin therapy in type 2 diabetes management—exploring the concept of the basal-plus approach in clinical practice. *Diabet Med* 2013; 30: 276–88.
2. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–89.
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364–79.
4. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G et al. Efficacy of insulin analogs in achieving the hemoglobin A1c target of < 7 % in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2011; 34: 510–7.
5. Garber AJ, Wahlen J, Wahl T et al. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study). *Diabetes Metab* 2006; 8: 58–66.
6. Ogbera AO, Kuku SF. Insulin use, prescription patterns, regimens and costs – a narrative from a developing country. *Diabetol Metab Syndr* 2012; 4: 50.

Korrespondenzadresse:

Dr. Helmut Baminger

E-Mail: office@korrekturwerkstatt.at

■ Kommentar des Experten – Prof. Dr. Thomas Wascher, Hanusch-Krankenhaus Wien

Die hier zusammengefasste Studie von Malek und Mitarbeitern zeigt sehr sauber, dass vollkommen unterschiedliche Strategien der Insulintherapie für Menschen mit Typ-2-Diabetes gleichermaßen gut zum Ziel führen.

Für den klinischen Alltag bleibt also zu entscheiden: Welcher Patient sollte mit welcher Therapieform starten – Basis-Bolus oder Mischinsulin? Der dabei wichtigste Punkt ist meines Erachtens die Frage, wie viel Flexibilität die Patienten hinsichtlich ihrer Mahlzeiten benötigen, wenn die Therapie intensiviert werden muss. Das Basis-Bolus-Konzept ist grundsätzlich bis zu einer vollwertigen funktionellen Insulintherapie inklusive an die Kohlenhydratmenge

adaptierter Bolusgabe ausbaubar. Damit wäre das eine Therapieform für jene Patienten, die eine höhere Flexibilität benötigen. Mischinsulin hingegen ist bei der Intensivierung daran gebunden, dass die Patienten wenig variable Ernährungsgewohnheiten haben und wenig Flexibilität benötigen. Eine weitere Voraussetzung ist natürlich, dass am Abend auch Kohlenhydrate gegessen werden, da sonst die Mischinsulinapplikation abends zu Hypoglykämien führen könnte.

Bei gleicher Effektivität sollten daher die individuellen Bedürfnisse des Patienten entscheidend dafür sein, welche Therapiestrategie zum Einsatz kommen sollte.

Es ist einfacher, als ich dachte

NovoMix® 30, NovoMix® 50, NovoMix® 70: Die komplette Palette moderner Mischinsuline im FlexPen® in der Grünen Box

Für die einfache und individuelle
Mischinsulintherapie bei Typ 2 Diabetes



Fachkurzinformation siehe Seite 98

changing
diabetes®

Wir bei Novo Nordisk verändern das Leben der Menschen mit Diabetes durch all unsere Entscheidungen, Aktionen und durch unsere Produkte. Wir engagieren uns durch Investitionen in die Forschung für die Heilung von Diabetes.



NovoMix® 30
(Biphasisches Insulin aspart)

NovoMix® 50
(Biphasisches Insulin aspart)

NovoMix® 70
(Biphasisches Insulin aspart)

Aktuelles: Insulintherapie – 360°-Blick auf den Patienten

Ch. Woisetschläger, Wien

Die individuelle Wahl eines bestimmten Insulinregimes unter Berücksichtigung der Lebensumstände des Patienten setzt voraus, dass diese hinsichtlich ihrer blutzuckersenkenden Wirkung vergleichbar sind. Zwei rezente Studien zeigen, dass bei Insulin-naiven und bei mit Basalinsulin vorbehandelten Patienten der Einstieg beziehungsweise die Intensivierung der Therapie mit einem Mischinsulin jenem mit einer getrennten Gabe eines prandialen Insulins mit einem Basalinsulin klinisch vergleichbar ist.

Die Pathogenese des Typ-2-Diabetes hat eine starke genetische Komponente und wird maßgeblich durch Faktoren wie Alter, Schwangerschaft und Adipositas mitbestimmt [1]. Eine Beeinflussung der zugrunde liegenden Mechanismen ist schwierig und durch die fortschreitende Verschlechterung der Betazellfunktion steigt im Laufe der Erkrankung auch der Bedarf an potenten blutzuckersenkenden Therapien. Sind die therapeutischen Möglichkeiten von oralen Antidiabetika (OADs) ausgeschöpft, ist der Beginn einer Insulintherapie indiziert [2]. Die Entscheidung, welcher HbA_{1c}-Zielwert anzustreben ist, richtet sich nach individuellen Erfordernissen des Patienten. Dabei spielen Aspekte wie Risiko für Hypoglykämien, Erkrankungsdauer, Lebenserwartung, Komorbiditäten, bereits bestehende vaskuläre Schädigungen, aber auch Präferenzen und Erwartungen des Patienten eine Rolle [2].

Basalinsulin als Einstieg ist leicht zu dosieren, erfordert weniger Injektionen und die insulininduzierte Gewichtszunahme hält sich in Grenzen. Die Effektivität ist limitiert, da ein progredienter Verlust der Betazellfunktion früher oder später die zusätzliche Gabe eines prandialen Insulins erfordert [3]. Mischinsulin ist ein einfacher Zugang, wenn zusätzlich ein prandiales Insulin benötigt wird. Dies erfordert allerdings einen regelmäßigen Tagesablauf in Hinblick auf Ernährung und Bewegung und bietet weniger Flexibilität bei einer Dosisanpassung der einzelnen Komponenten [3]. Im Folgen-

den werden zwei rezente Studien mit Insulin lispro vorgestellt, welches bei Patienten mit unterschiedlichen Vortherapien und in verschiedenen Insulinregimes eingesetzt wurde.

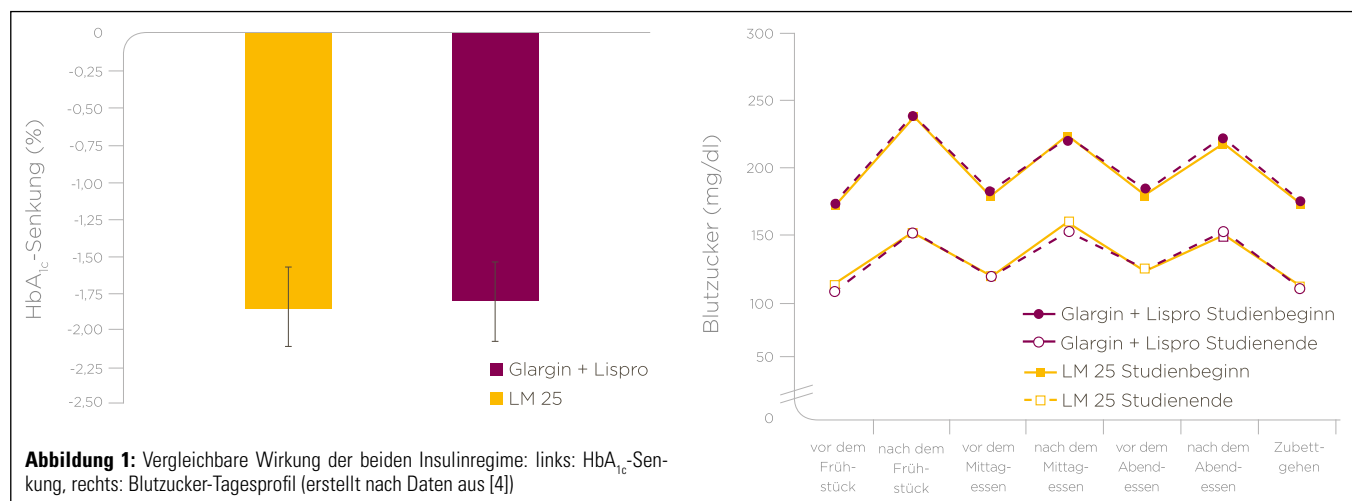
■ Einstieg und Intensivierung bei Insulin-naiven Patienten

Die direkte Vergleichsstudie PARADIGM sollte klären, ob die Behandlungsstrategie mit zwei bis dreimal täglich injiziertem Mischinsulin (LM25, 25 %iger Anteil an rasch wirksamem Insulin lispro) ebenso effektiv ist wie ein Basal-Bolus-Regime mit Insulin glargin plus ein bis drei Injektionen von Insulin lispro [4]. In dieser prospektiven, randomisierten, offenen, multizentrischen Studie wurde bei 426 Patienten, bei denen mit OADs keine ausreichende glykämische Kontrolle erzielt werden konnte, eine entsprechende Insulintherapie eingeleitet. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert.

Nach 48 Wochen zeigte sich, dass LM25 den HbA_{1c}-Wert ebenso gut senkt wie Insulin glargin plus Insulin lispro (IGL) (Abb. 1). So wurde der HbA_{1c}-Wert nach 48 Wochen in der LM25-Gruppe um 1,91 % auf einen Wert von 7,1 % und in der IGL-Gruppe um 1,87 % auf 7,3 % gesenkt. Die Insulindosen waren in beiden Gruppen vergleichbar. Auch bezüglich des Anteils an Patienten, die nach Woche 48 einen Ziel-HbA_{1c}-Wert von < 7 % erreichten, bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen (40 % vs. 39,1 %).

Die Gewichtszunahme bei Studienende war mit +2,78 kg unter LM25 und +2,92 kg unter Insulin glargin/lispro in beiden Gruppen vergleichbar, ebenso wie die Rate an Hypoglykämien (1,71/30 Tagen vs. 1,96/30 Tagen).

Die Autoren schließen aus diesen Daten, dass bei Typ-2-Diabetikern, die mit OADs keine zufriedenstellende glykämische



Kontrolle erzielt hatten, der Einstieg und die Intensivierung mit einem Mischinsulin einer Basis-Bolus-Therapie klinisch gleichwertig ist.

■ Intensivierung bei Patienten mit Basalinsulin

In einer randomisierten Phase-IV-Studie wurden Typ-2-Diabetiker untersucht, die mit Basalinsulin glargin plus Metformin und/oder Pioglitazon keine ausreichende glykämische Kontrolle erreicht hatten [5]. Dabei wurde an insgesamt 476 Patienten mit HbA_{1c}-Ausgangswerten zwischen 7,5 % und 10,5 % zwei Intensivierungsstrategien – LM25 zweimal täglich versus Insulin glargin plus einmal täglich Insulin lispro (IGL) – verglichen.

Primäres Ziel der Studie war der Nachweis der Nichtunterlegenheit bezüglich der HbA_{1c}-Senkung nach 24 Wochen von LM25 in der Per-Protocol-Analyse und dessen Überlegenheit in der Intention-to-Treat-Analyse. Es konnte gezeigt werden, dass nach 24 Wochen LM 25 in der PP-Analyse dem Basis-Bolus-Regime nicht unterlegen und in der ITT-Analyse signifikant überlegen ist ($p = 0,010$). Die HbA_{1c}-Senkung in der ITT-Population betrug in der LM25-Gruppe -1,30 % und in der Vergleichsgruppe -1,08 %, wobei die tägliche Insulindosis zu Studienende 53,1 IE in der LM25-Gruppe und 50,8 IE in der IGL-Gruppe betrug.

Bezüglich hypoglykämischer Ereignisse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen – 61,0 % der Patienten unter LM25 und 62,5 % unter IGL erlitten während des Studienzeitraums zumindest eine Hypoglykämie. In der LM25-Gruppe nahmen die Patienten während der 24 Wochen der Studie durchschnittlich 1,13 kg und in der IGL-Gruppe 0,5 kg zu ($p = 0,018$).

■ Individuelle Auswahl der Insulintherapie

Im klinischen Alltag stellt die Erreichung einer guten glykämischen Kontrolle nach Initiierung und oder Intensivierung einer Insulintherapie eine Herausforderung dar. Maßnahmen die zu einer Verbesserung der Therapieadhärenz der Patienten führen sind daher zu befürworten.

Die Lebensumstände der Patienten sollten daher nicht nur bei der Festlegung des HbA_{1c}-Zieles, sondern auch bei der Auswahl des Insulinregimes eine Rolle spielen. Im Idealfall wird das Insulinregime an die Lebensumstände des Patienten und nicht die Lebensumstände an das Insulinregime angepasst. Hierbei sollten unter anderem die Essgewohnheiten des Patienten, Beruf, kognitive Fähigkeiten und die körperliche Aktivität Berücksichtigung finden.

Literatur:

1. Ashcroft FM et al. Diabetes mellitus and the β cell: the last ten years. *Cell* 2012; 148: 1160–71.
2. Inzucchi SE et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 140–9.
3. Home P et al. Insulin therapy in people with type 2 diabetes: opportunities and challenges? *Diabetes Care* 2014; 37: 1499–508.
4. Bowering K et al. A study comparing insulin lispro mix 25 with glargine plus lispro therapy in patients with Type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control on oral anti-hyperglycaemic medication: results of the PARADIGM study. *Diabetes Med* 2012; 29: e263–272.
5. Tinahones FJ et al. Insulin lispro low mixture twice daily versus basal insulin glargine once daily and prandial insulin lispro once daily in patients with type 2 diabetes requiring insulin intensification: a randomized phase IV trial. *Diab Obes Metab* 2014; 16: 963–70.

Fachkurzinformation siehe Seite 99

Korrespondenzadresse:

Dr. Christian Woisetschlager
Facharzt für Innere Medizin
A-1080 Wien, Piaristengasse 35/9
E-mail: christian.woisetschlaeger@oss.at

ATHMG00143, August 2015

Kasuistik

S. Kaser, Innsbruck

■ Fallbeschreibung

62-jährige Pensionistin, Vorerkrankungen: DM II seit 14 a, chronische Niereninsuffizienz Std. IIIb, KHK, ischämische CMP (NYHA II), Steatosis hepatis, arterielle Hypertonie, 50 %ige Stenose der A. carotis interna.

Status: BMI 26,4 kg/m² (KG: 68 kg), RR 135/89 mmHg, milde Beinödeme, ansonsten internistischer Status im Wesentlichen unauffällig.

Labor: HbA_{1c} 8,9 %, eGFR 32 ml/min, GOT, GPT moderat erhöht, LDL-C 68 mg/dl, HDL 43 mg/dl, Triglyzeride 310 mg/dl.

Prämedikation: Metformin 1000 mg 0-0-1, Gliclazid 30 mg MR 2-0-0.

Blutzuckertagesprofil: NBZ meist zwischen 180 und 200 mg/dl, postprandiale BZ Werte bis 300 mg/dl

■ Prozedere

Ein HbA_{1c}-Zielbereich von etwa 7,5 % erscheint bei der Patientin angemessen. Es besteht bereits eine lange Diabetesdauer, zudem liegen signifikante Komorbiditäten vor. Gegen einen deutlich höheren HbA_{1c}-Zielwert würde vermutlich das Alter der Patientin sprechen.

Therapeutisch sollte aufgrund der Niereninsuffizienz laut ÖDG-Leitlinien Metformin abgesetzt werden. Kritisch zu hinterfragen ist auch eine Therapie mit einem Sulfonylharnstoff bei der Patientin: Einerseits besteht bei der Patientin eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz mit entsprechend erhöhtem Hypoglykämierisiko, andererseits sollten Hypoglykämie-

en gerade aufgrund der kardialen Vorerkrankung vermieden werden.

Von Seiten der oralen Antidiabetika wäre daher lediglich die Gabe eines DPP-IV-Hemmers möglich, SGLT-2-Hemmer verbieten sich aufgrund der fortgeschrittenen Niereninsuffizienz, Pioglitazon aufgrund der ischämischen Kardiomyopathie. Eine Insulintherapie ist daher bei der Patientin unumgänglich. In Frage kommen einerseits der Beginn einer basal-unterstützten Insulintherapie bei gleichzeitiger Gabe eines DPP-IV-Hemmers oder der Beginn einer konventionellen Insulintherapie. Für die zweite Alternative spricht vor allem die unter Sulfonylharnstoffen beobachtete sehr ausgeprägte postprandiale Hyperglykämie. Da die Patientin einen sehr regelmäßigen Tagesablauf mit einem ausgiebigen Frühstück und einer Hauptmahlzeit abends beschreibt, wäre der Beginn einer Mischinsulintherapie mit entsprechenden Anpassungen der Dosis in Abhängigkeit vom präprandialen Blutzuckerwert mit In-

jektionen unmittelbar vor dem Frühstück und vor dem Abendessen sinnvoll. Nach Absetzen aller oralen Antidiabetika kann eine anfängliche Tagesinsulindosis von bis zu 0,5 E/kg KG kalkuliert werden, die Dosis kann dann initial auf 2 Injektionen morgens und abends in einem Verhältnis von 2/3 morgens und 1/3 abends oder jeweils zur Hälfte morgens und abends aufgeteilt werden (z. B. Mischinsulin mit 25 % kurzwirksamen Insulinanaloganteil 16E-0-12E).

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Susanne Kaser
Christian-Doppler-Labor für Insulinresistenz
Universitätsklinik für Innere Medizin I
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
E-mail: susanne.kaser@i-med.ac.at



Kommentar

G. Schernthaner, Wien

■ Insulintherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes: Qual der Wahl

Nach 8–10jähriger Diabetesdauer benötigt ein Großteil der Patienten mit Typ-2-Diabetes – aufgrund des zunehmenden Betazellversagens – irgendeine Form der Insulinsubstitution. Startet man hingegen früher mit der Insulintherapie (z. B. nach 3–5jähriger Diabetesdauer), so kann man für einen gewissen Zeitraum auch mit einer einfachen Basisinsulintherapie recht gute Erfolge erzielen, vorausgesetzt dass noch eine postprandiale Insulinsekretion existiert und die Betazellen noch auf orale Antidiabetika (z. B. DPP-4-Inhibitoren oder Sulfonylharnstoffe) ansprechen. Bei Progression der Betazell-dysfunktion ist dann eine komplexere Insulintherapie notwendig, wobei eine individualisierte Therapieplanung in Abhängigkeit von Patientenalter, Therapieziel und Komorbidität zu empfehlen ist.

Bei jüngeren Patienten mit langer Lebenserwartung können normnahe HbA_{1c}-Werte nur mit einer Basis-Bolus-Insulintherapie (ev. auch mit Insulinpumpen) erreicht werden, wofür allerdings 4 Blutzuckermessungen sowie 4–5 Insulininjektionen (1–2 × basal sowie 3 × präprandial) pro Tag erforderlich sind (Tabelle 1). Der große Vorteil dabei liegt in der liberalisierten Lebensform, d.h. Essensmengen und Essenszeiten können variabel gewählt werden, bestimmte Berufsarten (Schichtarbeit, Nachtdienste) sowie häufige Zeitverschiebungen (z.B. bei Langstreckenflügen) sind damit am ehesten zu bewältigen. Ein weniger aufwendiger aber oft recht erfolgreicher Kompromiss ist eine Basal-Plus Insulintherapie, wobei zusätzlich zur Basalinsulininjektion 1 × pro Tag (ev. auch 2 ×) vor der größten Mahlzeit (meist abends) eine präprandiale Insulininjektion durchgeführt wird. Eine Therapie mit Mischinsulin-Analoga ist relativ einfach und wenig aufwendig und daher für ältere

Tabelle 1: Vor- und Nachteile verschiedener Insulintherapien bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. (BOT = basalunterstützte orale Therapie, KIT = konventionelle Insulintherapie, BBT = Basis-Bolus-Therapie, NBZ = Nüchternblutzucker, ppBZ = postprandialer Blutzucker)

	BOT	KIT	BBT
Kontrolle der Blutglukose	NBZ	NBZ + ppBZ	NBZ + ppBZ
Anzahl der Injektionen	1–2	2 (3)	4–5
Anzahl der Blutzuckermessungen	1–2	2 (3)	4–5
Kontrolle des HbA _{1c}	+	++	++
Langfristige glykämische HbA _{1c} Kontrolle	–	+	+
Gewicht	+	–	–
Hypoglykämien (Mild)	+	–	–

Patienten mit weniger strikten Therapiezielen geeignet, ein relativ stabiler Lebensrhythmus ist aber die Voraussetzung. Eine Insulindosisanpassung ist bei der Mischinsulintherapie eher schwierig durchzuführen. Sehr häufig wird heute eine Insulintherapie mit Metformin kombiniert, auch zusätzliche Kombinationen mit SGLT2-Inhibitoren und GLP-1 Rezeptor-Agonisten werden zunehmend eingesetzt, um die Insulindosis und die Gewichtszunahme möglichst gering zu halten.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Guntram Schernthaner
A-1090 Wien, Garnisongasse 18
E-mail: guntram@schernthaner.eu



Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Das JOURNAL FÜR KLINISCHE ENDOKRINOLOGIE UND STOFFWECHSEL veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen der Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Jungwirth A, Esterbauer B. Diagnose und Therapie der erektilen Dysfunktion. J Klin Endokrinol Stoffw 2009; 2: 21–5.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, et al (Hrsg). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pacherneegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichten Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Pschyrembel.
- **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespondenzadresse und ein Passbild des fe-

derführenden Autors sollen mit dem Manuskript eingereicht werden.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

- **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweisfeilen kennzeichnen.

4. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält vor Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pacherneegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. +43 (0) 2231/61258-0
Fax +43 (0) 2231/61258-10

Homepage:
www.kup.at/klinendokrinologie

Wachstumshormontherapie – Früh, konsequent und individuell

Für Wachstumsstörungen kommen viele Ursachen in Frage, in bestimmten Fällen ist eine Therapie mit Wachstumshormon zur Förderung des Längenwachstums indiziert.

Die Behandlung erfordert vor allem viel Durchhaltevermögen von den zumeist jungen Patienten, denn das Medikament muss täglich und über mehrere Jahre verabreicht werden. Oft kommt es vor, dass einzelne Injektionen ausgelassen werden oder die Therapie phasenweise ganz unterbrochen wird. Das sollte für einen optimalen Behandlungsverlauf vermieden werden: Studien ergaben, dass Non-Compliance Auswirkungen auf das Körperwachstum unter Wachstumshormontherapie hatte und Patienten mit guter Adhärenz ein signifikant schnelleres Wachstum zeigten [1, 2].

Moderne und innovative Applikationssysteme und individuelle Patientenbetreuungsprogramme helfen dabei, Patienten und ihre Eltern im Therapiealltag zu unterstützen.

Früher Therapiebeginn

Studien haben gezeigt, dass bei hormonell bedingten Wachstumsstörungen die besten Chancen auf Erreichen der individuellen Zielgröße bestehen, wenn die Therapie so früh wie möglich begonnen und konsequent durchgeführt wird.

Bei jüngeren Patienten ergibt sich ein höheres Ansprechen auf eine Wachstumshormon-Therapie: Im 1. Therapiejahr wurden die größten Wachstumsraten erzielt: Patienten zwischen 0 und 3 Jahren zeigen im 1. Therapiejahr eine signifikant höhere Wachstumsgeschwindigkeit als ältere Patienten (7–8 Jahre) von 13,3 cm/Jahr vs. 8,6 cm/Jahr [3].

Durch die nicht unmittelbar spürbaren Auswirkungen durch ausgelassene Injektionen fällt es den Kindern und Jugendlichen zum Teil besonders schwer,

die Therapie vor allem auch am Wochenende oder in den Ferien beizubehalten.

Neben dem vertrauensvollen Verhältnis zwischen Arzt und Patient, wo auch offen z. B. über Probleme mit der Therapieeinhaltung gesprochen werden kann, sind innovative Injektionssysteme eine wichtige Unterstützung für die Patienten.

Sanfte Applikation mit dem easypod®-Autoinjektor

Der elektronische Autoinjektor easypod® wurde in den letzten Jahren stetig verbessert und noch patientenfreundlicher gestaltet. Die verdeckte Nadel ist zu keiner Zeit – vom Einsetzen der Nadel bis zur Entfernung dieser nach der Injektion – für die Patienten sichtbar, das nimmt vielen Patienten die Angst vor der Injektion.

Komfoteinstellungen wie Nadeltiefe, Injektionsgeschwindigkeit und -dauer können vom Patienten für die individuellen Bedürfnisse selbst eingestellt werden.

Hautsensoren stellen ein weiteres Sicherheitsmerkmal dar, da die Injektion nur ausgelöst werden kann, wenn Hautkontakt besteht. Geht der Hautkontakt während des Injektionsvorgangs verloren, zieht sich die Nadel automatisch zurück, die Injektion wird gestoppt und kann dann fortgeführt werden.

Die Patienten werden am Bildschirm durch eine Schritt-für-Schritt-Anleitung durch die Injektion geführt. 34 verfügbare Sprachen geben individuelle Sicherheit bei der korrekten Therapieanwendung. Darüber hinaus speichert der easypod® automatisch die verabreichte Dosis und den Zeitpunkt der Injektion ab, um die Patienten bei der regelmäßigen Anwendung zu unterstützen. Für

den behandelnden Arzt stellt dies eine Hilfestellung dar, bei Nichteinhaltung der Therapie frühzeitig auf Probleme reagieren zu können. Bei nichtzufriedenstellendem Wachstum kann der Arzt durch die aufgezeichneten Daten sehen, ob der Behandlungsplan eingehalten wird oder andere Gründe möglich sind.

Persönliche Betreuung durch Patientenservice

Besonders zu Beginn der Therapie, aber auch im Verlauf der gesamten Behandlungsdauer mit Wachstumshormon können immer wieder Fragen von Eltern und/oder Patienten auftreten. Das „Einfach-Wachsen-Patientenservice“ ist für Arzt und Patient ein kostenfreies Service von Merck Serono. Es besteht aus speziell geschulten diplomiertem Gesundheits- und Krankenpflegepersonal, das die Patienten zu Hause besucht und sie auf die sachgerechte Handhabung der Applikationssysteme und Saizen® einschult. Sie motivieren die Patienten, wenn diese Probleme mit der kontinuierlichen Weiterführung der Therapie haben und unterstützen bei Handhabungsproblemen.

Literatur:

1. Aydin BK et al. Adherence to growth hormone therapy: Results of a multicenter study. *Endocr Pract* 2014; 20: 46–51.
2. Kapoor RR et al. Monitoring of concordance in growth hormone therapy. *Arch Dis Child* 2008; 93: 147–8.
3. Ranke MB et al. Increased response, but lower responsiveness, to growth hormone (GH) in very young children (aged 0–3 years) with idiopathic GH deficiency: analysis of data from KIGS. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1966–71.

Weitere Information:



Michaela Waldherr
Merck Ges.m.b.H.
A-1147 Wien, Zimbagasse 5
E-mail:
michaela.waldherr@merckgroup.com

Wachstumshormontherapie:

Der neue easypod™

So „easy“ geht Adhärenz heute!



Saizen® und der neue easypod™ mit Sendestation:

- Drahtloser Datentransfer
- Verbesserte Adhärenzbeobachtung
- Kompatibel mit 29G, 30G und 31G Nadeln
- Persönliche Schulung und Weiterbetreuung zu Hause mit dem Einfach-wachsen-Patientenservice

saizen®

Merck Serono | Die Therapie im Blick

Buchbesprechung

■ Hämatopoetische Stammzellen – Grundlagen und klinische Einsatzgebiete

Herausgeber: W. Herr / M. Theobald / G. Ehninger / H. Einsele / R. G. Meyer. *Erschienen 2015 im Deutschen Ärzteverlag. 31 Abbildungen, 50 Tabellen, XXXI + 333 Seiten. ISBN 978-3-7691-0584-1. Preis: € (D) 79,99 / € (A) 82,20*

Hämatopoetische Stammzellen sind dadurch charakterisiert, dass sie den Ausgangspunkt für die gesamte Zellneubildung des Blutes und der Zellen des Immunsystems darstellen.

In den letzten Jahrzehnten haben die wissenschaftlichen Erkenntnisse um diese am besten charakterisierten Stammzellen des Menschen beträchtlich zugenommen. Es liegen gegenwärtig bereits spezifische Standards für die Indikation und Durchführung von Stammzell-Transplantation bei vielen hämatologischen und einigen nichthämatologischen Erkrankungen vor. Die Therapieform der Stammzell-Transplantation ist mittlerweile in der klinischen Praxis fest etabliert.

Über die Hämatologie hinausgehend wird derzeit in unterschiedlichen Bereichen der Grundlagenforschung, aber auch in vielen klinischen Disziplinen einschl. der Neurologie und Kardiologie, sowohl im Rahmen experimenteller Versuche als auch in frühen Phasen klinischer Studien sehr intensiv gearbeitet. Aus diesem Blickwinkel stellt das vorliegende Buch eine gute Übersicht für Ärzte und Wissenschaftler unterschiedlicher Fachgebiete dar, die sich Basiswissen auf dem Gebiet der Stammzellen aneignen wollen.

Das vorliegende Buch spannt inhaltlich einen weiten Bogen: Beginnend bei den wissenschaftlichen Grundlagen über die Prinzipien, Wirkmechanismen und Komplikationen der au-

tologen und allogenen Stammzell-Transplantation bis hin zu immunologischen Verfahren zur Therapieoptimierung der allogenen Stammzell-Transplantation. Abschließend werden in einer klinisch orientierten Darstellung die Einsatzgebiete der Stammzell-Transplantationsverfahren für unterschiedliche Erkrankungen getrennt diskutiert. Es werden dabei erkrankungstypische Besonderheiten und klinisch relevante Standards dargestellt.

Es wird zwar versucht, mittels einzelner Abbildungen die Darstellung anschaulicher zu gestalten, wobei die bearbeitete, sehr komplexe Materie durchaus mehr Tabellen, Abbildungen und „Fact-Boxes“ zur Verbesserung der Übersichtlichkeit vertragen würde.

Die wesentlichen aktuellen Literaturhinweise sind am Ende jedes Kapitels dargestellt.

Zusammenfassend ist den Autoren des Buches dafür zu gratulieren, dass es ihnen gelungen ist, eine so komplexe Materie in einer kompakten Weise zusammenzufassen, die eine Basislektüre nicht nur für Hämatologen darstellt, sondern sich auch an Studierende, Wissenschaftler und Ärzte unterschiedlicher Fachdisziplinen richtet, die an der Versorgung von Patienten vor und nach Stammzell-Transplantation beteiligt sind.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. J. Auer

Krankenhaus St. Josef

Abteilung für Innere Medizin 1 mit Kardiologie und Interne Intensivmedizin

A-5280 Braunau, Ringstraße 60

E-Mail: johann.auer@khbr.at



Norditropin® FlexPro® – einfach handlich

**27 Jahre Engagement in der
Wachstumshormon-Therapie:
jetzt und in der Zukunft**



15166 01 HCPEP

Vor Anbruch¹⁾:

Norditropin® FlexPro® bei 2°C – 8°C kühl aufbewahren.
Vor Frost und direktem Licht schützen.

***Nach Anbruch¹⁾:**

Norditropin® FlexPro® entweder

- bis zu 21 Tage nicht über 25°C aufbewahren oder
- bis zu 28 Tage zwischen 2°C – 8°C aufbewahren.

¹⁾ Details siehe Gebrauchsinformation

Fachkurzinformation siehe Seite 98

NovoMix® 30 FlexPen® 100 Einheiten/ml Injektionssuspension in einem Fertigpen Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml der Suspension enthält 100 Einheiten lösliches Insulin aspart*/Insulin aspart*-Protamin-Kristalle im Verhältnis von 30/70 (entspricht 3,5 mg). 1 Patrone/1 Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten. *Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Protaminsulfat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** NovoMix® 30 wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, intermediär oder lang wirkend kombiniert mit schnell wirkend. ATC-Code: A10AD05. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** **Stand der Information:** 07/2014

NovoMix® 50 FlexPen® 100 Einheiten/ml Injektionssuspension in einem Fertigpen Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml der Suspension enthält 100 Einheiten lösliches Insulin aspart*/Insulin aspart*-Protamin-Kristalle im Verhältnis von 50/50 (entspricht 3,5 mg). 1 Patrone/1 Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten. *Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Protaminsulfat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** NovoMix® 50 wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, intermediär oder lang wirkend kombiniert mit schnell wirkend. ATC-Code: A10AD05. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** **Stand der Information:** 07/2014

NovoMix® 70 FlexPen® 100 Einheiten/ml Injektionssuspension in einem Fertigpen Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml der Suspension enthält 100 Einheiten lösliches Insulin aspart*/Insulin aspart*-Protamin-Kristalle im Verhältnis von 70/30 (entspricht 3,5 mg). 1 Patrone/1 Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten. *Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Protaminsulfat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** NovoMix® 70 wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, intermediär oder lang wirkend kombiniert mit schnell wirkend. ATC-Code: A10AD05. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** **Stand der Information:** 07/2014

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Changing Diabetes®, NovoMix® und FlexPen® sind eingetragene Marken der Novo Nordisk A/S, Dänemark. Adresse: Novo Nordisk Pharma GmbH, Opernring 3, 1010 Wien, Tel.: 01/405 15 01-0

Norditropin® FlexPro® 5 mg/1,5 ml Injektionslösung in einem Fertigpen Norditropin® FlexPro® 10 mg/1,5 ml Injektionslösung in einem Fertigpen Norditropin® FlexPro® 15 mg/1,5 ml Injektionslösung in einem Fertigpen Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Norditropin® FlexPro® 5 mg/1,5 ml: 1 ml Lösung enthält 3,3 mg Somatropin. Norditropin® FlexPro® 10 mg/1,5 ml: 1 ml Lösung enthält 6,7 mg Somatropin. Norditropin® FlexPro® 15 mg/1,5 ml: 1 ml Lösung enthält 10 mg Somatropin. Somatropin (Ursprung: rekombinante DNA, hergestellt aus *E. coli*). 1 mg Somatropin entspricht 3 I.E. (Internationale Einheiten) Somatropin. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol (Ph. Eur.), Histidin, Poloxamer (188), Phenol, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure 2 % (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes). **Anwendungsgebiete:** Bei Kindern: Kleinwuchs aufgrund ungenügender oder fehlender Sekretion von Wachstumshormon (WH-Mangel). Kleinwuchs bei Mädchen aufgrund einer Gonadendysgenese (Ullrich-Turner-Syndrom). Kleinwuchs bei präpubertären Kindern aufgrund einer chronischen Nierenerkrankung. Kleinwuchs als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA = Small for Gestational Age, Geburtsgewicht und/ oder Geburtslängen-SDS bezogen auf das Gestationsalter unterhalb von -2,0) bei Kindern mit einem aktuellen Körperhöhen-SDS unterhalb von -2,5 und mehr als 1,0 unterhalb des elterlichen Zielhöhen-SDS, die bis zum Alter von 4 Jahren oder später diesen Wachstumsrückstand nicht aufgeholt haben (Wachstumsgeschwindigkeits- SDS < 0 im letzten Jahr). Bei Erwachsenen: Beginn des Wachstumshormonmangels in der Kindheit: Patienten mit Beginn des Wachstumshormonmangels in der Kindheit sollten nach Abschluss des Längenwachstums erneut auf die Fähigkeit zur Wachstumshormonausschüttung untersucht werden. Die Untersuchung ist nicht erforderlich bei Patienten mit mehr als drei defizitären Hypophysenhormonen, mit schwerem WH-Mangel aufgrund einer definierten genetischen Ursache, aufgrund struktureller hypothalamisch-hypophysärer Abnormalitäten, aufgrund von Tumoren des zentralen Nervensystems, aufgrund einer hoch dosierten Schädelbestrahlung oder aufgrund eines Wachstumshormonmangels infolge einer hypophysären oder hypothalamischen Erkrankung oder eines hypophysären oder hypothalamischen Insultes, falls Messung des insulin-like growth factor I (IGF-I) im Serum < -2 SDS nach einer mindestens 4-wöchigen Pause der Wachstumshormonbehandlung. Bei allen anderen Patienten sind eine IGF-I-Bestimmung sowie ein Wachstumshormon-Stimulationstest erforderlich. Beginn des Wachstumshormonmangels im Erwachsenenalter: Ausgeprägter WH-Mangel bei Patienten mit bekannter hypothalamisch-hypophysärer Erkrankung, aufgrund einer Schädelbestrahlung oder eines Schädel-Hirn-Traumas (eine weitere Hypothalamus-Hypophysenachse außer Prolaktin ist betroffen), nachgewiesen in einem Stimulationstest. Eine angemessene Substitutionstherapie der anderen betroffenen Hormonachsen sollte zuvor eingeleitet worden sein. Bei Erwachsenen ist der Insulintoleranztest der gebräuchlichste diagnostische Test. Sollte der Insulintoleranztest kontraindiziert sein, müssen andere Stimulationstests eingesetzt werden. Der kombinierte Arginin-Wachstumshormon-Releasinghormon-Test wird empfohlen. Ein Arginin- oder Glucagon-Test kann ebenfalls in Erwägung gezogen werden. Diese Tests sind jedoch im Vergleich zum Insulintoleranztest von geringerer diagnostischer Aussagekraft. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Somatropin darf nicht angewendet werden, wenn es Anzeichen für eine Tumoraktivität gibt. Intrakranielle Tumoren müssen inaktiv und die antitumoröse Therapie muss vor Beginn einer Wachstumshormontherapie (GHT) abgeschlossen sein. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn es Anzeichen für ein Tumorwachstum gibt. Somatropin sollte nicht zur longitudinalen Wachstumsförderung bei Kindern mit geschlossenen Epiphysenfugen angewendet werden. Patienten mit akuten schwerwiegenden Erkrankungen, die unter Komplikationen nach Operation am offenen Herzen, Operation der Bauchhöhle, Polytrauma, akuter respiratorischer Insuffizienz oder ähnlichen Bedingungen leiden, dürfen nicht mit Somatropin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlung von Kindern mit Kleinwuchs aufgrund einer chronischen Nierenerkrankung mit Norditropin® FlexPro® muss im Falle einer Nierentransplantation abgebrochen werden. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Somatropin und Somatropin-Agonisten. ATC Code: H 01 AC 01. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk Pharma GmbH, Opernring 3, 1010 Wien. Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 05/2015

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Bezeichnung des Arzneimittels: Saizen 1,33 mg – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Saizen 5,83 mg/ml Injektionslösung. Saizen 8 mg/ml Injektionslösung. Saizen 8 mg click.easy – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Saizen 1,33 mg – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Eine Durchstechflasche Saizen 1,33 mg enthält Somatropin* (rekombinantes humanes Wachstumshormon) *produziert mit Hilfe von rekombinanter DNA – Technologie in Säugetierzellen. Nach der Rekonstitution mit dem beigefügten Lösungsmittel enthält jede Durchstechflasche 1,33 mg Saizen/ml. Saizen 5,83 mg/ml Injektionslösung: Saizen 5,83 mg/ml Injektionslösung. Eine Patrone enthält 1,03 ml Lösung (6 mg (Somatropin*)) *rekombinantes humanes Wachstumshormon produziert mit Hilfe von rekombinanter DNA – Technologie in Säugetierzellen Saizen 8 mg/ml Injektionslösung: Saizen 8 mg/ml Injektionslösung. Eine Patrone enthält 1,50 ml Lösung (12 mg Somatropin*) oder 2,50 ml Lösung (20 mg Somatropin*) *rekombinantes humanes Wachstumshormon produziert mit Hilfe von rekombinanter DNA – Technologie in Säugetierzellen. Saizen 8 mg click.easy – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Eine Durchstechflasche Saizen 8 mg click.easy enthält Somatropin* (rekombinantes humanes Wachstumshormon). *produziert mit Hilfe von rekombinanter DNA – Technologie in Säugetierzellen. Durch Auflösen mit bakteriestatischem Lösungsmittel, das sich in einer Patrone befindet, erhält man eine Konzentration von 5,83 mg / ml. **Sonstige Bestandteile:** Saizen 1,33 mg – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Pulver: Mannitol, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Natriumchlorid. Lösungsmittel: Natriumchloridlösung in Wasser für Injektionszwecke 0,9% (w/v) Saizen 5,83 mg/ml Injektionslösung und Saizen 8 mg/ml Injektionslösung: Saccharose, Poloxamer 188, Phenol, Citronensäure (zur pH-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. Saizen 8 mg click.easy – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Pulver: Saccharose, Phosphorsäure (zur pH-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung). Lösungsmittel: Metacresol (als Konservierungsmittel 0,3 % (m/v) - Lösung in Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Saizen wird verwendet bei der Behandlung von: *Kinder* (Saizen 1,33 mg – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung) *Kinder und Jugendliche* (Saizen 5,83 mg/ml Injektionslösung, Saizen 8 mg/ml Injektionslösung, Saizen 8 mg click.easy – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.): Minderwuchs bei Kindern aufgrund verminderter oder fehlender Sekretion von endogenem Wachstumshormon. Minderwuchs bei Mädchen mit durch Chromosomenanalyse bestätigter Gonadendysgenese (Turner Syndrom). Minderwuchs bei präpubertären Kindern aufgrund chronischen Nierenversagens (CRF). Minderwuchs (aktuelle Körpergröße SDS < -2,5 und elternbezogene Zielgröße SDS < -1) bei kleinwüchsigen Kindern, die bei der Geburt eine zu geringe Körpergröße bezogen auf das Gestationsalter aufwiesen (SGA = Small for Gestational Age) deren Geburtsgewicht und/oder Geburtslänge bezogen auf das Gestationsalter < -2 SD betrug und die bis zum Alter von 4 Jahren oder später diesen Wachstumsrückstand nicht aufgeholt haben (SDS der Wachstumsgeschwindigkeit < 0 im letzten Jahr). *Erwachsene:* Substitutionstherapie bei Erwachsenen mit ausgeprägtem Wachstumshormonmangel, der durch einen einzelnen dynamischen Test auf Wachstumshormonmangel diagnostiziert wurde. Die Patienten müssen darüber hinaus folgende Kriterien erfüllen: Beginn im Kindesalter: Patienten mit im Kindesalter diagnostiziertem Wachstumshormonmangel müssen erneut getestet werden. Ihr Wachstumshormonmangel muss vor Beginn der Behandlung mit Saizen erneut bestätigt sein. Beginn im Erwachsenenalter: Patienten müssen infolge einer Erkrankung des Hypothalamus oder der Hypophyse an Wachstumshormonmangel leiden, und es muss zumindest ein weiterer Hormonmangel (außer Prolaktin) diagnostiziert und eine angemessene Substitutionstherapie eingeleitet worden sein, bevor die Substitutionstherapie mit Wachstumshormon beginnen darf. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Saizen darf nicht bei Kindern angewendet werden, deren Epiphysenfugen bereits geschlossen sind. Somatropin darf nicht bei Vorliegen von etwaigen Anzeichen für eine Tumorentität angewendet werden. Bevor eine GH-Therapie begonnen werden kann, müssen intrakranielle Tumore inaktiv und eine Antitumorbehandlung abgeschlossen sein. Bei Anzeichen eines Tumorentwachstums muss die Behandlung abgebrochen werden. Patienten mit akuten schweren Erkrankungen, die an Komplikationen nach Operationen am offenen Herzen, nach Bauchoperationen, nach mehrfachen unfallbedingten Traumata, nach akutem Atemversagen oder ähnlichen Zuständen leiden, dürfen nicht mit Somatropin behandelt werden. Bei Kindern mit chronischer Nierenerkrankung wird die Behandlung mit Somatropin zum Zeitpunkt der Nierentransplantation abgebrochen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Hypophysenvorderlappenhormone und Analoga, ATC-Code: H01AC01 **Inhaber der Zulassung:** Merck GesmbH, Zimbargasse 5, A-1147 Wien. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** August 2013. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS HUMATROPE 6 (12; 24) mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG** HUMATROPE 6 (12; 24) mg, 1 Zylinderampulle enthält 6 (12; 24) mg Somatropin. Nach Zubereitung enthält sie 2,08 (4,17; 8,33) mg/ml Somatropin wird in Escherichia Coli Zellen durch rekombinierte DNA-Technologie hergestellt. Humatrope enthält weniger als 1mmol Natrium pro Dosis, d.h. es ist eigentlich „natriumfrei“. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete** *Kinder* HUMATROPE ist angezeigt zur Langzeitbehandlung von Kindern mit Wachstumsstörung, bei denen die normale endokrine Wachstumshormonsekretion vermindert ist. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung von kleinwüchsigen Kindern mit Turner Syndrom, das durch eine Chromosomenanalyse bestätigt wurde. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung von Wachstumsverzögerungen bei präpubertären Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt für die Behandlung von Kindern mit Wachstumsstörungen infolge eines durch DNA-Analyse bestätigten SHOX-Mangels. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung einer Wachstumsstörung (aktuelle Körpergrößen SDS < -2,5 und elternbezogene Zielgrößen SDS < -1) bei kleinwüchsigen Kindern als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA = Small for Gestational Age), deren Geburtsgewicht und/oder Geburtslänge bezogen auf das Gestationsalter < -2 SD betrugen, und die bis zum Alter von 4 Jahren oder später diesen Wachstumsrückstand nicht aufgeholt haben (Wachstumsgeschwindigkeit < 0 SDS im letzten Jahr). *Erwachsene* HUMATROPE ist angezeigt zur Substitutionstherapie bei Erwachsenen mit ausgeprägtem Wachstumshormonmangel. Patienten mit schwerem Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter sind solche, die eine bekannte hypothalamische oder hypophysäre Erkrankung und einen bekannten Mangel an zumindest einem hypophysären Hormon (ausgenommen Prolaktin) aufweisen. Diese Patienten sollten sich einer dynamischen Untersuchung unterziehen, um eine Wachstumsstörung zu diagnostizieren oder auszuschließen. Bei Patienten, bei denen bereits im Kindesalter ein isolierter Wachstumshormonmangel vorhanden war (kein Hinweis auf eine hypothalamische oder hypophysäre Erkrankung, oder nach kranialer Bestrahlung), werden zwei dynamische Untersuchungen empfohlen. Davon ausgenommen sind solche Patienten, die niedrige IGF-I-Konzentrationen haben (<-2SDS), bei denen ein Test ausreichend ist. Der Grenzwert für die dynamische Untersuchung sollte dabei genau eingehalten werden. **4.3 Gegenanzeigen** Somatropin darf nicht bei Anzeichen von Tumorentität angewendet werden. Bevor eine Wachstumshormon-Therapie begonnen werden kann, müssen intrakranielle Tumore inaktiv und eine Antitumorbehandlung abgeschlossen sein. Die Behandlung muss bei Anzeichen von Tumorentwachstum abgebrochen werden. HUMATROPE darf bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen m-Kresol oder Glycerol nicht mit dem beigefügten Lösungsmittel zubereitet werden. HUMATROPE darf nicht zur Förderung des Längenwachstums bei Kindern mit geschlossenen Epiphysenfugen angewandt werden. Eine Wachstumshormon-Therapie darf bei Patienten nicht eingeleitet werden, bei denen eine intensivmedizinische Behandlung aufgrund von Komplikationen nach einer Operation am offenen Herzen bzw. im Bauchraum oder nach Polytrauma erforderlich ist sowie bei Patienten mit akuter Ateminsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4). **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile** Zylinderampullen: Mannitol, Glycin, Natriummonohydrogenphosphat; Phosphorsäure und Natriumhydroxid. Lösungsmittel: spritze: Glycerol, Metacresol, Wasser für Injektionszwecke; Salzsäure und Natriumhydroxid. **7. INHABER DER ZULASSUNG** Eli Lilly Ges.m.b.H, Wien Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Hypophysenvorderlappenhormone und Analoga, ATC-Code: H01A C01 Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Kurzfachinformation:** April 2014.

HUMATROPE®

EINFACH GROSS RAUSKOMMEN!

Für die Wachstumshormontherapie bei
Kindern und Jugendlichen mit
Wachstumsstörungen* infolge von

- Wachstumshormonmangel
- intrauteriner Wachstumsverzögerung
- Turner Syndrom
- chronischer Niereninsuffizienz**
** bei präpubertären Kindern
- SHOX Mangels



ATHMT00065, März 2015;

*Humatrope Fachinformation, April 2014

Fachkurzinformation siehe Seite 99